



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**COVID-19: Inmunopatogenia, terapia y
prevención**

COVID-19: Immunopathogenesis, therapy and
prevention

Autor/a: José Luis Gutiérrez Real

Director/es: Profesor Dr. Jesús Merino Pérez

Santander, Junio 2021

Al profesor Dr. Jesús Merino Pérez, por su tiempo, empatía, consejos y directrices para la elaboración de este trabajo, por enseñarme Medicina desde sus clases de Inmunología y por transmitirme conocimientos y valores.

A la Universidad de Cantabria, por acogerme en sus aulas y formarme como médico y como persona.

A todos los científicos, investigadores y personal sanitario que con sus conocimientos, esfuerzo y dedicación están luchando contra la pandemia COVID-19 y han sido fuente de datos de mi TFG.

A mis amigos, por su inestimable apoyo y por compartir conmigo tantos y tantos momentos durante todos estos años. Sin ellos, no hubiera sido lo mismo.

Y a mis padres, por haberme enseñado a amar con pasión esta maravillosa profesión. A mis padres, por todo.

Resumen: La aparición y rápida propagación del coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), así como la enfermedad por coronavirus del 2019 resultante (COVID-19), han planteado una crisis sanitaria sin precedentes declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. El SARS-CoV-2 es un virus ARN que penetra en la célula huésped mediante la unión de la proteína *spike* (S) con su receptor que es la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2). Sus síntomas más frecuentes son fiebre, tos seca y fatiga. Estos síntomas, en general, son leves, aunque pueden ser más graves e incluso mortales en adultos mayores y en pacientes con comorbilidades. El sistema inmune hace frente a la infección viral mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) por parte de la inmunidad innata y por la acción de los linfocitos T y B por parte de la inmunidad adaptativa. El conocimiento de los mecanismos inmunopatológicos en la COVID-19 permite la posibilidad de desarrollar tratamientos farmacológicos y vacunas para controlar y disminuir los efectos de la enfermedad.

Abstract: The emergence and rapid global spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the resulting coronavirus disease 2019 (COVID-19) poses an unprecedented health crisis that was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. SARS-CoV-2 is an RNA virus that enters the host cell by binding the spike protein (S) with its receptor that is the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). Its most frequent symptoms are fever, dry cough and fatigue. These symptoms are generally mild, although they can be more severe and even fatal in older adults and in patients with comorbidities. The immune system copes with viral infection by recognizing pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) by innate immune response and by the action of T and B lymphocytes by adaptive immune response. Knowledge of the immunopathological mechanisms in COVID-19 allows the possibility of developing pharmacological treatments and vaccines to control and reduce the effects of the disease.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; Immune Response; Treatment; Vaccine.

Objetivos: Revisión y análisis bibliográfico de los mecanismos inmunopatológicos implicados en la COVID-19, así como de las medidas terapéuticas y vacunas propuestas.

Metodología: Búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed de los artículos publicados en 2020 y 2021 con los términos “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “Immune Response”, “Treatment” and “Vaccine”. Lectura comprensiva, síntesis y explicación sistemática del contenido de los artículos encontrados, empleando la bibliografía aportada en los mismos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. FISIOPATOLOGÍA	4
3. RESPUESTA INMUNE AL SARS-COV-2	7
3.1. Respuesta inmune innata al SARS-CoV-2	7
3.2. Respuesta inmune adaptativa al SARS-CoV-2	10
4. SÍNDROME DE HIPERINFLAMACIÓN ASOCIADO A COVID-19	12
5. INFLAMASOMA Y FENÓMENOS TROMBÓTICOS	14
6. NETOSIS EN LA COVID-19	16
7. POTENCIACIÓN DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS (ADE)	18
8. PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS FRENTE AL SARS-CoV-2	20
8.1. Tratamiento antivírico	20
8.2. Tratamiento antiinflamatorio	23
8.3. Tratamiento inmunomodulador	25
8.4. Anticuerpos monoclonales	26
8.5. Tratamiento con plasma de convaleciente (CCP)	27
8.6. Profilaxis antitrombótica y anticoagulación	28
8.7. Otros medicamentos	28
8.8. Situación actual	29
9. VACUNAS FRENTE AL SARS-COV-2	30
9.1. Plataformas de vacunas	30
9.2. Panorama mundial de la vacuna COVID-19	31
9.3. Diferencia de tiempo entre el desarrollo tradicional y acelerado de vacunas	32
9.4. Tabla con las propiedades inmunológicas de las principales plataformas de vacunas	33
9.5. Vías de administración	34
9.6. Adyuvantes	36
9.7. Inmunidad entrenada (T.I.: <i>trained immunity</i>)	37
9.8. Inmunidad cruzada	39
9.9. La ventaja genética	39
9.10. Estrategia y prioridades de vacunación	44
10. CONCLUSIONES	47
11. BIBLIOGRAFÍA	48

1. INTRODUCCIÓN

El 30 de enero de 2020, la OMS declaraba que la rápida propagación del coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), así como la enfermedad por coronavirus de 2019 resultante (COVID-19) era una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) (1). Posteriormente, el 11 de marzo de 2020, ante la extensión de la epidemia por países de todo el mundo, la OMS declaró la COVID-19 una pandemia (2).

A fecha 1 de abril de 2021, la pandemia COVID-19 ha dejado más de 129 millones de casos y más de 2.800.000 muertos. (3)

El origen del SARS-CoV-2 se sitúa en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China, donde a finales de diciembre de 2019 los centros de salud locales informaban sobre grupos de pacientes que presentaban una neumonía de etiología desconocida con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad (mercado de Huanan). El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, incluyendo 7 casos graves. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2 y cuya secuencia genómica fue publicada por las autoridades chinas el 10 de enero de 2020. (4)

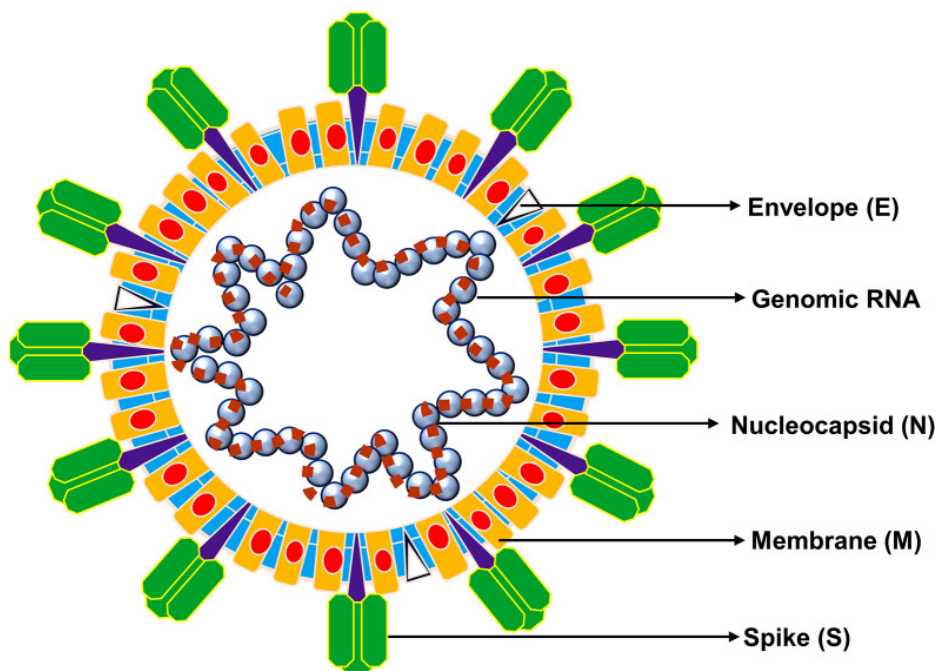


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2. Kirtipal N et al. *From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. Infect Genet Evol.* 2020.

El SARS-CoV-2 pertenece al orden Nidovirales, familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronavirinae, género Betacoronavirus y subgénero Sarbecovirus. Es un virus ARN, monocatenario, de morfología esférica con un diámetro de 60-140 nm, de polaridad positiva, envuelto, cuyo genoma es de aproximadamente 26-32 Kb, que codifica proteínas no estructurales y cuatro proteínas estructurales: la proteína de nucleocápside (N), la proteína de envoltura (E), la proteína de membrana (M) y la proteína spike (S) (**Figura 1**). La proteína “S” les da el aspecto característico de corona y es muy importante en su patogenia, ya que contiene el dominio de unión al receptor celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), presente en las células huésped. (5)

Los coronavirus son una familia de virus muy prevalentes y la mayoría afectan solo a animales. En la actualidad se conocen únicamente 7 coronavirus causantes de enfermedad en los seres humanos.

Cuatro coronavirus, de las 7 infecciones por coronavirus en humanos, dan lugar a una enfermedad leve del tracto respiratorio superior en personas inmunocompetentes (resfriado común) y son los coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU1. (6)

Tres, de las 7 infecciones por coronavirus en humanos, han sido graves y en los últimos años han causado brotes epidémicos importantes (7):

- SARS-CoV: causante del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), detectado en 2002 en China y con una mortalidad en torno al 10%.
- MERS-CoV: causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), detectado en 2012 en Arabia Saudita y con una mortalidad en torno al 35%.
- SARS-CoV-2: causante de la pandemia COVID-19, detectado en diciembre de 2019 en China y que está originando una gran crisis sanitaria, económica y social en el mundo.

Los coronavirus que causan las tres infecciones más graves son patógenos zoonóticos, lo que significa que comienzan en animales infectados y pueden transmitirse de los animales a las personas. En cuanto a los animales origen de los brotes epidémicos, las hipótesis actuales señalan a los murciélagos como origen y reservorio principal; y como hospedadores intermediarios a las civetas en el SARS-CoV, dromedarios en el MERS-CoV y se desconoce en el caso del SARS-CoV-2 (pangolín, mapache, visón, tejón hurón ...). (8)

El SARS-CoV-2 se transmite preferentemente entre personas cercanas físicamente, mediante gotitas respiratorias emitidas por el paciente infectado al toser, estornudar, hablar, cantar o exhalar y que son inhaladas o se depositan en las membranas mucosas de nariz, boca u ojos de la persona sana (9). Aunque menos frecuente, también puede haber una vía de transmisión por aire, contacto directo o por fómites (10).

Se ha evidenciado que SARS-CoV-2 es un virus altamente contagioso y transmisible entre los humanos. El número básico de reproducción (R_0) indica el número de personas, en promedio, que un huésped enfermo puede infectar. Si el $R_0 < 1$, la enfermedad deja de propagarse y tiende a desaparecer tras un periodo de tiempo, mientras que si el $R_0 > 1$, la enfermedad se seguirá propagando. El R_0 calculado inicialmente para el SARS-CoV-2 por el Imperial College London, se estimaba entre 1,5 y 3,5 (en promedio, una persona

infectada podría causar, aproximadamente, 2.5 casos adicionales durante su período infeccioso). El RO varía según el país y la fase de la epidemia y va modificándose a lo largo del tiempo en función de la población susceptible que ira cambiando debido a las vacunas, exposición previa al patógeno, cumplimiento de las medidas de prevención, etc. (11)

La enfermedad por SARS-CoV-2 tiene un período de incubación de aproximadamente 5 días, aunque puede variar de 1 a 14 días, y posteriormente tiene lugar la aparición de síntomas o puede seguir asintomático, pero puede seguir contagiando. De acuerdo con la evidencia existente, el periodo de contagiosidad o de transmisión de la infección ocurriría fundamentalmente en los casos leves en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 2-3 días antes hasta 7-8 días después de la aparición de los síntomas. En los casos más graves, esta transmisión sería más intensa y más duradera. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación total es de aproximadamente 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y si ha sido grave el periodo de recuperación aumenta a 3-6 semanas y existe también la posibilidad de persistencia de síntomas en el tiempo (COVID persistente o Long COVID). (12)

La sintomatología clínica de la COVID-19 es muy variada y puede ir desde una infección asintomática hasta un cuadro grave e incluso mortal. Los cuadros pueden ser de mayor gravedad en personas mayores y en pacientes con comorbilidades como hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad cardiovascular. Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos seca y fatiga; y en menor medida cefalea, mialgias, escalofríos, pérdida de olfato y gusto, diarrea, náuseas, vómitos, dolor de garganta, congestión nasal, erupciones cutáneas y dificultad respiratoria. (13)

El conocimiento de los mecanismos inmunopatológicos en la COVID-19 permite la posibilidad de desarrollar tratamientos farmacológicos y vacunas para controlar y disminuir los efectos de la enfermedad.

2. FISIOPATOLOGÍA

El SARS-CoV-2 mediante la glicoproteína spike o “S” se une a la célula huésped a través del receptor ACE2 (enzima convertidora de la angiotensina 2). El receptor ACE2 es una proteína transmembrana tipo I y está presente en pulmón, riñón, corazón, intestino, endotelio vascular, mucosa nasal y oral, etc. La glicoproteína S incluye dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 es la que interacciona y se une al receptor ACE2 por medio del dominio de unión al receptor (RBD), mientras que, la subunidad S2 determina la fusión de la membrana del virus con la de la célula huésped. (14)

Para que se produzca la interacción de la proteína “S” con ACE2 y la fusión entre ambas membranas, es necesario el cebado previo (activación) de la proteína “S” mediante proteasas del hospedador (**Figura 2**). Primero la pro-proteína convertasa furina produce la escisión de la proteína “S” del SARS-CoV-2 en el lugar S1/S2 (15) y posteriormente la TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) origina la escisión proteolítica de la subunidad S2 en el lugar S2', lo que facilita la fusión del SARS-CoV-2 y las membranas celulares (16). También existe la posibilidad de que tras la unión del virus a la ACE2 se forme un endosoma dentro del cual la proteína “S” es escindida y activada por la cisteína-proteasa cathepsina L (Cat L) dependiente de pH (17).

Por otra parte, la acción de la metaloproteasa ADAM 17 sobre ACE2 unida a la membrana, produce el desprendimiento de dominios extracelulares de esta enzima (“shedasse” activity), originando su forma soluble que ya no puede mediar la entrada de SARS-CoV-2 porque, aunque se una a la proteína S, las partículas víricas se mantienen en solución. (18)

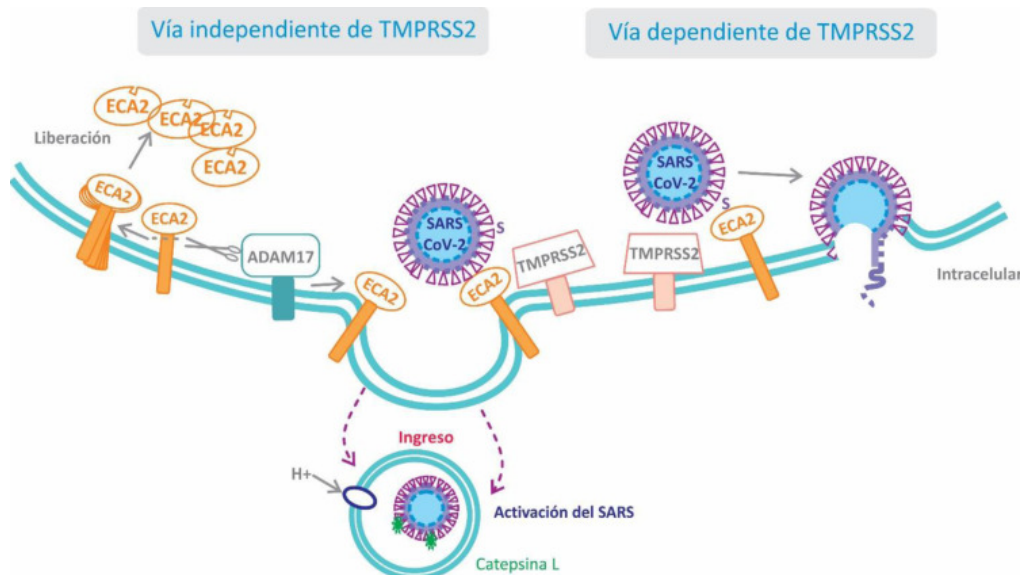


Figura 2. Proteasas del hospedador y vías de entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped. Choi M, Aiello EA, Ennis IL, Villa-Abrille MC. *The RAAS and SARS-CoV-2: A riddle to solve. Hipertens Riesgo Vasc.* 2020.

Por tanto, desde el punto de vista terapéutico, todas ellas pueden ser dianas en el tratamiento de COVID-19. Además de los anticuerpos neutralizantes de la proteína S, los inhibidores de la TMPRSS2, de la furina y de la catepsina L, así como la regulación positiva de ADAM17, podrían evitar la entrada de SARS-CoV-2 en las células, mientras que el uso de la proteína ACE2 recombinante soluble impediría que el virus se una a la ACE2 anclada en la membrana plasmática celular.

Se han propuesto tres etapas evolutivas de progresión de la gravedad de COVID-19: (19)

- Etapa 1 o de infección temprana: la mayoría de los pacientes (aproximadamente un 80%) pasa únicamente por esta fase. En esta etapa tiene lugar la replicación viral, existe una alta carga viral y se produce la respuesta al virus. El paciente puede permanecer asintomático o presentar síntomas leves.
- Etapa 2 o pulmonar: se origina una inflamación pulmonar con presencia de neumonía o infiltrados pulmonares. Se diferencia una etapa IIA (sin hipoxia) y una etapa IIB (con hipoxia).
- Etapa 3 o hiperinflamatoria: una minoría de pacientes (aproximadamente un 5%) pasará a esta etapa que es la de mayor gravedad y que se caracteriza por hiperinflamación sistémica por tormenta de citocinas o síndrome de hiperactivación macrófagica y puede desencadenar un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), shock séptico, fallo multiorgánico y coagulopatía con fenómenos trombóticos asociados.

Habría, por tanto, una primera etapa de respuesta al virus y una segunda etapa inflamatoria generada por la respuesta inmune del paciente infectado y pueden, en ocasiones, superponerse entre sí (**Figura 3**).

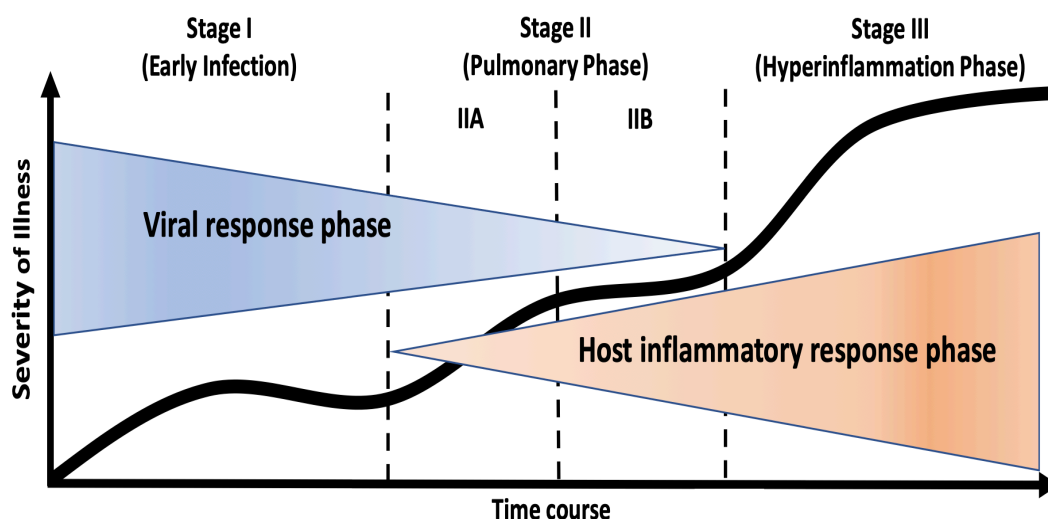


Figura 3. Etapas de la COVID-19. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical - Therapeutic Staging Proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020.

Según la fase en que se encuentre el paciente, condicionará el tipo de tratamiento a emplear.

La gravedad final de la enfermedad dependerá de diversos factores: factores intrínsecos del propio paciente (susceptibilidad), del agente causal (virulencia) y de factores extrínsecos que podrían modificar la historia natural de la enfermedad (demográficos, de acceso y calidad de la asistencia sanitaria, existencia de tratamientos y vacunas efectivas, etc.).

3. RESPUESTA INMUNE AL SARS-COV-2

Una vez que el SARS-CoV-2 infecta a una persona sana, la carga viral y el estado de salud previo del individuo juegan un papel muy importante en la respuesta del sistema inmunitario al SARS-CoV-2.

Cuando la carga viral es pequeña y el individuo receptor es una persona joven con un sistema inmunitario robusto, la defensa contra el virus se realiza fundamentalmente por el sistema inmune innato en las vías aéreas superiores y suele ser suficiente para erradicar la infección, con poca participación de la respuesta inmune adaptativa.

Cuando la carga viral es grande o/y el paciente presenta comorbilidades como diabetes, hipertensión, obesidad, EPOC o enfermedad cardiovascular, o/y se trata de un individuo de edad avanzada con senescencia del sistema inmune; el virus, tras una respuesta inmunitaria inicial ineficaz, llegará con facilidad a las vías aéreas inferiores con alto riesgo de causar neumonía y formas graves de COVID-19. (20)

3.1 RESPUESTA INMUNE INNATA AL SARS-COV-2

En general, la respuesta inmune innata se da *in situ*, en el tejido por donde entra el virus, en este caso el epitelio respiratorio. Posteriormente, las células del sistema inmune innato viajan a los ganglios linfáticos regionales para desencadenar una respuesta inmune adaptativa.

Para llevar a cabo la respuesta antiviral, el sistema inmune innato detecta la infección mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRR), es decir, receptores que identifican moléculas presentes en los patógenos. Estas moléculas corresponden a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). (21)

El virus SARS-CoV-2 penetra en el epitelio respiratorio a través de la unión con un receptor que se encuentra en las células epiteliales y que es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), más abundante en adultos y, sobre todo, en varones y esto explicaría por que este grupo de personas es el más afectado (22). Tras unirse a su receptor ACE2, el virus penetra en la célula y es reconocido por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), principalmente por los receptores tipo toll (toll-like receptors o TLR) y concretamente TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 (en investigación como diana terapéutica) (23) y por los receptores citosólicos tipo RLR (receptores tipo RIG-I) como RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1) y MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5), que se activan después del contacto con el ARN viral (24).

Tras el reconocimiento del virus, los TLR y RLR reclutan las proteínas adaptadoras MyD88 y MAVS e inducen la señalización en cascada que conduce a la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NFkB), la proteína activadora (AP-1), el factor regulador del interferón 3 (IRF3) y el factor regulador del interferón 7 (IRF7). El NFkB y la AP-1 estimulan la expresión de genes que codifican muchas de las proteínas necesarias para la inflamación, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y otras citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 e IL-12) y quimiocinas (CCL2, CXCL8 y CXCL10). El

IRF3 y el IRF7 promueven la producción de interferón tipo I (IFN- α e IFN- β) que es importante en la respuesta antiviral, ya que es capaz en etapas tempranas de suprimir la replicación y diseminación viral y, además, inducir una respuesta inmune adaptativa efectiva. Una característica clave de los coronavirus es la capacidad de inhibir y retrasar la respuesta al IFN tipo I, lo que conduce a una mayor replicación viral y una inmunopatología grave. Así mismo, se produce la activación del inflamasoma NLRP3 y esto conduce a la escisión del precursor IL-1 β (pro-IL-1 β), del pro-IL-18 y de gasdermin D, lo que permite la secreción de IL-1 β e IL-18 (**Figura 4**). (25)

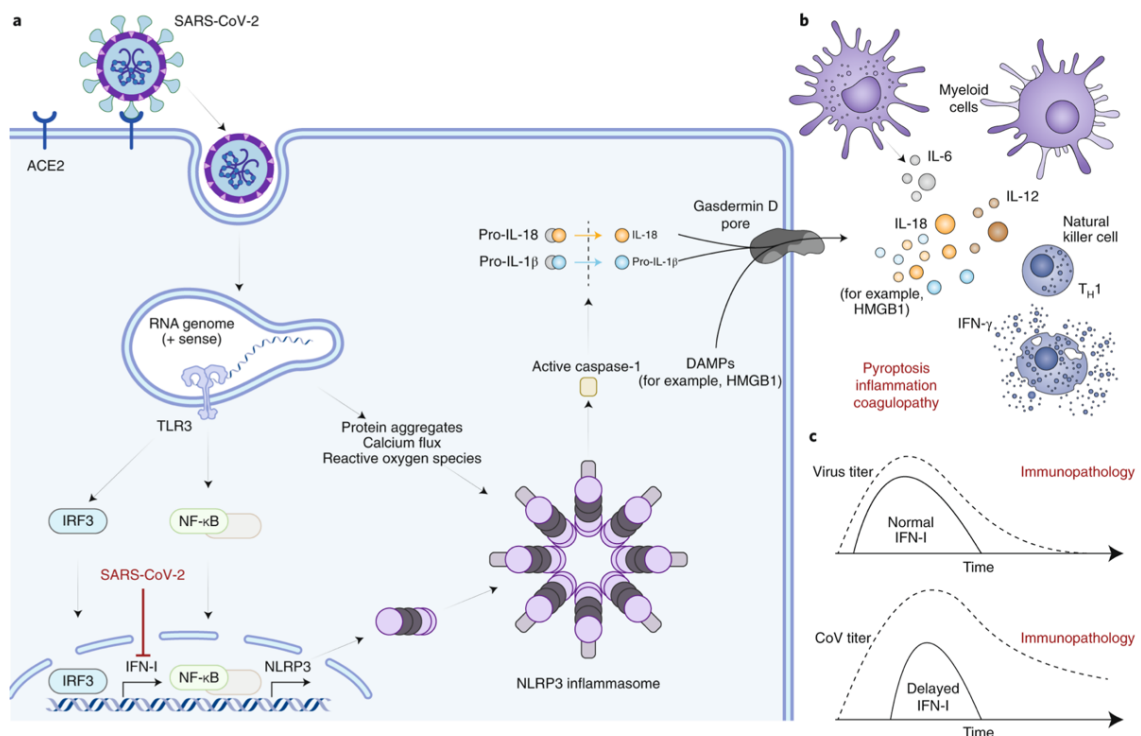


Figura 4. Reconocimiento del SARS-CoV-2 y respuesta inmune. **a)** Los virus SARS-CoV-2 se unen al receptor ACE2 para la entrada celular. El ARN viral es reconocido por TLR3, que desencadena respuestas transcripcionales y cambios citoplásmicos que activan el inflamasoma NLRP3. Esto conduce a la escisión del precursor IL-1 β (pro-IL-1 β), pro-IL-18 y gasdermin D, lo que permite la secreción de IL-1 β e IL-18. Estos cambios inducen colectivamente piroptosis, inflamación y coagulopatía. **b)** La IL-18 secretada junto con la IL-12 de las células mieloides estimulan la inmunidad TH1 y las células asesinas naturales para secretar IFN- γ . **c)** Una característica clave de los coronavirus es la capacidad de inhibir y retrasar la respuesta al IFN tipo I, lo que conduce a una mayor replicación viral y a una inmunopatología grave. Brodin P. *Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity*. Nat Med. 2021.

Las citocinas proinflamatorias inducen una señal de alarma en las células vecinas y activan el endotelio para atraer a las células del sistema inmune adaptativo, que ayudarán en la lucha contra el organismo invasor. Los interferones tipo I inhiben la síntesis de proteína viral, inducen la degradación del ARN del virus e inhiben la expresión de genes y el ensamble de viriones (26). Sin embargo, los genes específicos estimulados por IFN (ISGs) que median estos efectos protectores frente al SARS-CoV-2 aún se están dilucidando. Entre ellos, el complejo 6 del antígeno linfocitario, locus E (LY6E), mostró una eficacia elevada para impedir que entren los virus a las células hospedadoras al interferir con la proteína S del SARS-CoV-2 en la fusión de membranas (27).

Por otro lado, el sistema del complemento, que forma parte de la respuesta inmune innata, puede activarse por la vía alterna cuando el daño tisular es mayor o por activación mediada por complejos inmunitarios de IgG con virus. La activación del complemento ayuda a opsonizar las células infectadas por virus y permite una mejor citotoxicidad. La activación masiva del complemento se ha propuesto como una de las explicaciones más probables de la activación de trombina y los fenómenos trombóticos que se observan en pacientes con formas graves de COVID-19. (20)

La infección de la célula epitelial y la producción de interferón, citocinas proinflamatorias y quimiocinas, inducen cambios en la microcirculación local, activan el endotelio y facilitan la salida de células del sistema inmune como son células NK, monocitos, linfocitos y neutrófilos, activando a los macrófagos y células dendríticas residentes, que tendrán un perfil inflamatorio y contribuirán a la producción de más citocinas inflamatorias que pueden disparar una respuesta de hiperinflamación, responsable de las formas graves de la enfermedad. (28)

El sistema inmune innato y la forma en que se activa inicialmente es el que determina el tipo de respuesta contra el SARS-CoV-2. Si la activación es moderada, inducirá una respuesta temprana y eficiente de interferón tipo I, se atraerá al sistema inmune adaptativo y habrá una inflamación moderada que contribuirá a la erradicación de las células infectadas por el virus y una reparación posterior del daño.

Cuando la respuesta del interferón es tardía o insuficiente y el daño tisular causado por el virus es muy grande, o la respuesta inflamatoria es desproporcionada, se genera una señal de daño muy grande que generará un estado hiperinflamatorio local, que llevará a una activación desproporcionada del sistema inmune adaptativo y a un síndrome de activación macrofágica. (29)

3.2 RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA AL SARS-COV-2

En el tejido afectado, células del sistema inmune innato y fundamentalmente los macrófagos fagocitan las células muertas por la infección viral, se activan y expresan en su superficie marcadores de activación (moléculas MHC-II) y de coestimulación (CD80, CD86, OX40L, 4-1BBL). Los macrófagos viajan por los capilares linfáticos a los ganglios linfáticos cercanos buscando linfocitos T cooperadores (LTh) o CD4⁺, cuyo receptor (TCR) reconoce péptidos del virus que están presentados en moléculas MHC-II. Cuando estas dos células se encuentran, se lleva a cabo la sinapsis inmunológica, donde el macrófago u otra célula presentadora de antígenos (linfocito B o célula dendrítica) activada, le enseña a los LTh un péptido viral. Cuando los LTh reciben las señales adecuadas (reconocimiento de péptido y señales de coestimulación en el macrófago) se activan y empiezan a proliferar y a producir diferentes patrones de citocinas.

Si en el microambiente donde se lleva a cabo esta presentación de antígenos existen muchas citocinas proinflamatorias (IL-1, -6, TNF α) e IL-12, el linfocito Th se diferencia como Th1 y produce grandes cantidades de IL-2 e interferón gamma (IFN- γ) que estimulan a los linfocitos NK y linfocitos CD8⁺ o LT citotóxicos (LTc) para llevar a cabo la citotoxicidad y muerte por apoptosis de las células infectadas por el virus. Los LTc viajan al sitio donde está la infección (vías aéreas altas y bajas) y detectan células infectadas por virus que expresan en su superficie MHC-I con péptidos del virus. (30)

Por lo general, al activarse la respuesta inmune en el ganglio, también existen en el microambiente citocinas (IL-4, -6, -10 y -13) que favorecen la diferenciación de algunos LTh hacia un perfil Th2. Los LTh2 producen más IL-4 y -10 que, en conjunto con el IFN- γ de los LTh1, favorecen que los linfocitos B se diferencien a células plasmáticas y produzcan inicialmente anticuerpos tipo IgM y posteriormente tipo IgG. Más adelante, en la mucosa respiratoria, durante la activación de los linfocitos B, predomina la IL-10 y el factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) y se inducirá la producción de IgA que tratará de bloquear la adherencia del SARS-CoV-2 a la mucosa y su unión al receptor ACE2 en el epitelio respiratorio. (31)

Para resumir, la respuesta inmune adaptativa adecuada incluye una buena respuesta Th1 y la inducción de citotoxicidad mediada por LTc y NK, así como una adecuada producción de anticuerpos por los linfocitos B, IgM inicialmente, que activan el complemento por la vía clásica, opsonizan células infectadas y producen complejos inmunitarios IgM-SARS-CoV-2 y más adelante IgG de memoria, que evitará la viremia y generará protección a largo plazo (**Figura 5**). También es importante la producción de IgA en las mucosas que evite la adherencia del SARS-CoV-2 a su receptor ACE2, en caso de volver a tener contacto con el virus en el futuro. (29)

A pesar de que se ha visto una adecuada inducción de anticuerpos tipo IgG e IgA en los pacientes recuperados de COVID-19, en la actualidad se desconoce cuál será la duración y la eficacia de la protección a largo plazo. (32)

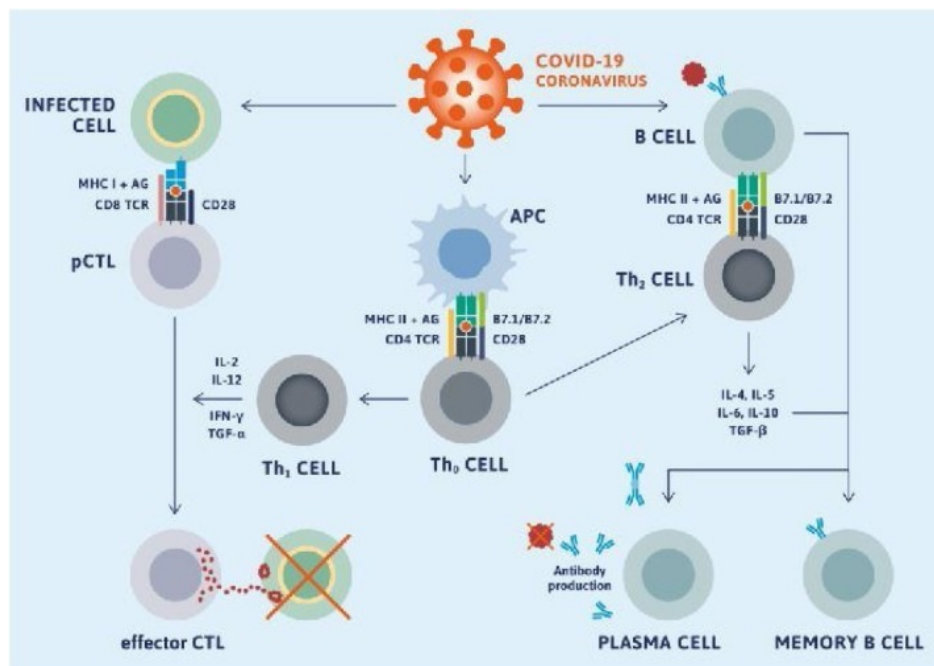


Figura 5. Respuesta inmune adaptativa frente al coronavirus. Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid MA, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *J Infect Public Health.* 2020

4. SÍNDROME DE HIPERINFLAMACIÓN ASOCIADO A COVID-19

Desde que tuvo inicio la pandemia de COVID-19 se ha constatado, afortunadamente, que la mayoría de los pacientes tiene una respuesta innata rápida y eficiente, que se coordina con la respuesta adaptativa y genera inmunidad de memoria y un cuadro de infección, que va desde completamente asintomática hasta casos moderados parecidos a un cuadro de gripe, que desaparecen en 5 o 7 días. Sin embargo, alrededor del 12 a 15% de los pacientes con COVID-19 evoluciona a formas graves de la enfermedad.

La mayoría de los individuos con formas graves de COVID-19 son varones mayores de 65 años que, por lo general, tienen comorbilidades como hipertensión, diabetes, obesidad, EPOC o ECV (33). Es probable que varios mecanismos contribuyan a las formas graves, entre ellos el envejecimiento que afecta de diferentes formas al sistema inmune ya que disminuye el repertorio de linfocitos T y B y genera un estado proinflamatorio (34). Los pacientes con diabetes y obesidad también tienen una predisposición a reaccionar con inflamación exagerada (35). Se cree que existe un mayor número de varones con formas graves por la mayor expresión del receptor viral (ACE2) y la mayor exposición ocupacional; y estudios recientes sugieren también un papel potencial de los andrógenos en la infección por SARS-CoV-2 (36). Se reportan también individuos jóvenes e incluso niños con formas graves de COVID-19 y se piensa que en estos individuos existe una predisposición genética.

Niveles más altos de marcadores inflamatorios en sangre que incluyen proteína C reactiva y ferritina, un aumento de la relación neutrófilos/linfocitos (NLR), la elevación de dímero D, LDH y procalcitonina y un aumento de los niveles séricos de varias citocinas inflamatorias y quimiocinas se han asociado con la gravedad de la enfermedad y con la mortalidad (37). El perfil de producción sistémica de citocinas en las formas graves de COVID-19 se parece mucho al que se observa en los “síndromes de liberación de citocinas”, como el síndrome de activación macrófagica, con una producción muy elevada de citocinas como la IL-6, -7 y TNF α . También se secretan quimiocinas inflamatorias, como el ligando 2 de quimiocina CC (CCL2), CCL3 y el ligando 10 de quimiocina CXC (CXCL10) y también se secretan grandes cantidades de la forma soluble de la cadena α del receptor de IL-2. Esto ha llevado a la hipótesis de que la activación desregulada del compartimento de fagocitos mononucleares (MNP) contribuye a la hiperinflamación asociada a COVID-19 (38).

Un hallazgo común en las formas graves de COVID-19 es la linfopenia, que afecta a LT, LB y NK, pero que es más pronunciada en los LT CD8⁺. Esta linfopenia puede deberse a un reclutamiento de LT en el tejido afectado, a linfopoyesis alterada o puede ser secundaria al tratamiento con esteroides. Se ha observado una correlación inversa entre la concentración de citocinas proinflamatorias, como IL-6, y la cifra de linfocitos circulantes. (39)

Es probable que varios mecanismos contribuyan a la hiperactivación de los macrófagos y a la liberación masiva de citocinas, que se observa en pacientes con formas graves de COVID-19 (**Figura 6**). En primer término, una producción tardía de interferón tipo I, que conduce a mayor daño citopático por el virus y mayor activación de PAMPS, que promueve la liberación aumentada de quimiocinas de monocitos por las células

epiteliales alveolares y por los macrófagos, lo que lleva a un reclutamiento prolongado de monocitos circulantes a los pulmones. Los monocitos se diferencian en macrófagos proinflamatorios a través de la activación de las vías de señalización Janus-cinasa (JAK) y transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT). Las células NK activadas y los LT promueven aún más el reclutamiento y la activación de macrófagos derivados de monocitos por la producción de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), TNF α e IFN γ . Los fosfolípidos oxidados (OxPL) se acumulan en los pulmones infectados y activan a los macrófagos a través de la vía TLR4/TRAF6/NF- κ B.

La detección de virus puede desencadenar la activación de TLR7 a través del reconocimiento de ARN viral. Es posible que los interferones tipo I induzcan la expresión de receptores de entrada del SARS-CoV-2, lo que permite que el virus acceda al citoplasma de los macrófagos y active el inflammasoma NLRP3 lo que lleva a la secreción de IL-1 β y/o IL-18 maduras. La IL-1 β puede amplificar la activación de macrófagos derivados de monocitos de forma autocrina o paracrina, pero también puede reducir la producción de interferón tipo I en los pulmones infectados. La interacción de los receptores Fc γ (Fc γ R) con los complejos inmunes de IgG anti-proteína S puede contribuir también a una mayor activación inflamatoria de los macrófagos. Los macrófagos derivados de monocitos activados contribuyen a la tormenta de citocinas del COVID-19 al liberar cantidades masivas de citocinas proinflamatorias. (20)

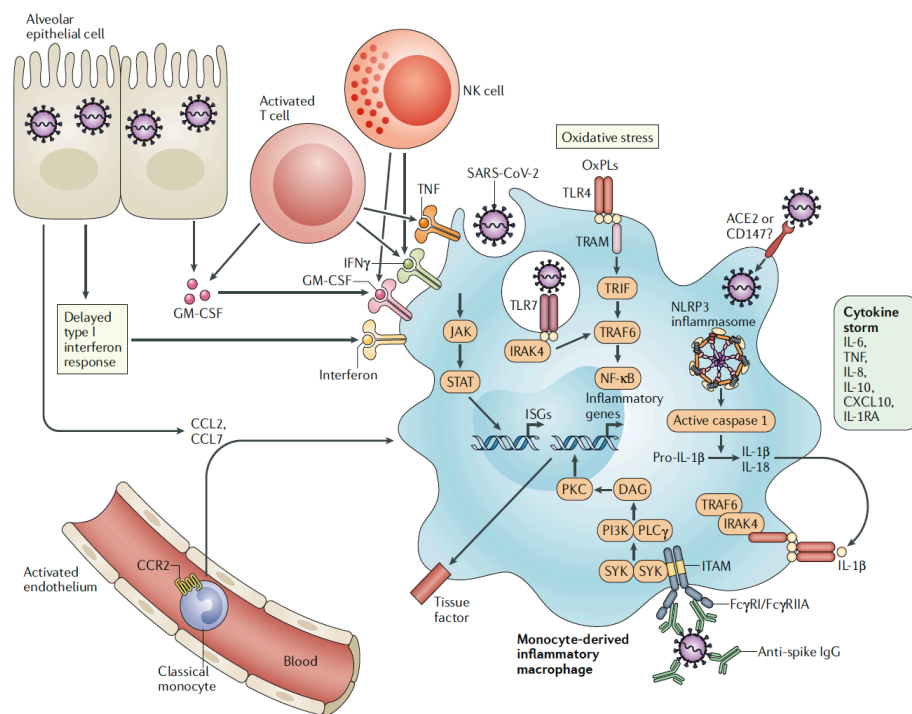


Figura 6. Mecanismos que contribuyen a la hiperactivación de macrófagos derivados de monocitos y la hiperinflamación en COVID-19. Merad M, Martin JC. *Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages.* Nat Rev Immunol. 2020

5. INFLAMASOMA Y FENÓMENOS TROMBÓTICOS

La supervivencia de los organismos vivos depende de su capacidad de promover una respuesta rápida y efectiva contra la infección, la hemorragia y la lesión tisular gracias al concurso de mecanismos de defensa como el sistema hemostático y el sistema inmune.

El sistema hemostático interacciona con la cascada inflamatoria creando un ciclo hemostasia-inflamación, en el que cada uno de los procesos promueve la activación del otro, siguiendo un sistema de retroalimentación positivo. Durante la respuesta inflamatoria, diversos mediadores, en particular citocinas, juegan un papel central afectando el sistema hemostático a través de la disfunción endotelial, aumento de la reactividad plaquetar, activación de la cascada de la coagulación, disminución de la función de los sistemas anticoagulantes naturales y supresión de la actividad fibrinolítica. La interacción entre hemostasia e inflamación explica la tendencia protrombótica, lo que se conoce como tromboinflamación. En este proceso adquiere especial relevancia el inflamasoma, una plataforma molecular que se desencadena como una respuesta innata del organismo a la presencia de patógenos, pero cuya activación anormal conduce a numerosos estados inflamatorios y procesos cardiovasculares de naturaleza trombótica y así parece suceder en los pacientes con patología grave por COVID-19. (40)

El inflamasoma es una plataforma citosólica multiproteica que consta de una proteína sensora, una proteína adaptadora (ASC) y una proteína efectora, que es una cisteína proteasa denominada procaspasa-1. Entre los diversos tipos de inflamasomas, el mejor caracterizado es el NLRP3 (también denominado criopirina) por su participación en los procesos inflamatorios y su expresión en células de la inmunidad innata. (41)

El inflamasoma reconoce estímulos del tipo de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o asociados a daño (DAMPs). Tras la exposición a estos estímulos, procaspasa-1 se convierte por un proceso autocatalítico en caspasa-1. A su vez la caspasa-1 convierte pro-IL-1 β y pro-IL-18 en sus formas biológicamente activas (IL-1 β e IL-18), promoviendo la inflamación. Además, las caspasas escinden gasdermina D favoreciendo el proceso de piroptosis, que conlleva la formación de poros en la membrana celular (p.ej., en monocitos), lo que favorece la generación de micropartículas ricas en factor tisular (FT). El FT contribuye a la trombosis formando el complejo FT-Factor VII que activa los factores IX y X de la coagulación y promueve la generación de trombina que convierte el fibrinógeno en fibrina, componente estructural más importante del trombo **(Figura 7)**. (42)

Finalmente, el inflamasoma induce una respuesta adaptativa mediada por linfocitos T a través de la activación de receptores TLRs y el concurso del factor de transcripción NF- κ B. Como resultado se produce liberación de citocinas proinflamatorias, que también van a favorecer los procesos trombóticos.

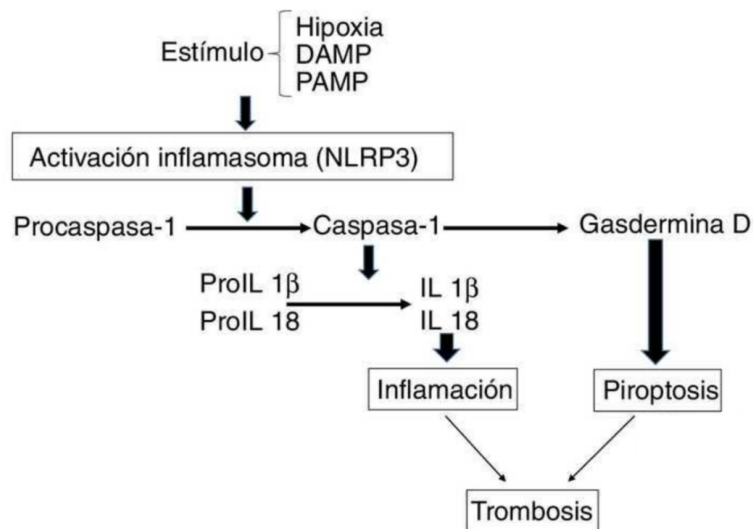


Figura 7. Activación del inflamasoma y desencadenamiento de inflamación y trombosis. Páramo JA. *Inflammatory Response in Relation to COVID-19 and Other Prothrombotic Phenotypes*. *Reumatol Clin*. 2020.

La actual pandemia provocada por el SARS-CoV-2 representa un buen ejemplo de infección vírica asociada a una respuesta inflamatoria sistémica y activación de la coagulación en los pacientes graves. Si bien la coagulación intravascular diseminada (CID) es una complicación reconocida de las infecciones bacterianas, la infección por coronavirus también puede causarla y condicionar fenómenos trombóticos en diversos territorios. Aunque el mecanismo de la coagulopatía no se ha establecido con precisión, es conocido que las infecciones virales inducen una respuesta inflamatoria sistémica acompañada de una “tormenta de citocinas” que provoca una alteración del balance entre los mecanismos pro- y anticoagulantes y ello favorece la disfunción endotelial, elevación del factor von Willebrand y del factor tisular, promoviendo activación de los mecanismos de coagulación. Las alteraciones de coagulación y complicaciones trombóticas son frecuentes en estos pacientes. Los pacientes infectados por este virus además de desarrollar CID pueden presentar trombosis venosas y/o embolismo pulmonar, así como arteriales, habiéndose descrito episodios de isquemia en los dedos de las extremidades inferiores que pueden ocasionar gangrena. (43)

La elevación del dímero D, un marcador de generación de trombina y de fibrinólisis, constituye un valor pronóstico relevante de gravedad de la enfermedad y de mortalidad y en la actualidad su determinación se incluye en el *screening* de todo paciente sintomático COVID-19. (44)

El hecho de que los pacientes graves COVID-19 desarrollen una coagulopatía ha promovido que se planteen estrategias antitrombóticas, sobre todo en los pacientes que ingresan en la UCI y/o muestran daño orgánico o episodios isquémicos.

6. NETOSIS EN LA COVID-19

Las NET (trampas extracelulares de neutrófilos) son estructuras reticulares liberadas por los neutrófilos mediante un proceso denominado NETosis, cuya función se considera que es la inmovilización y destrucción de patógenos. Los neutrófilos vacían su contenido nuclear al espacio extracelular dando lugar a las NET que son una malla de DNA cubierta de histonas y proteínas antimicrobianas como mieloperoxidasa (MPO), elastasa, cathepsina G, lactoferrina y otras, que inmovilizan microbios y los destruyen. Sin embargo, una producción excesiva o una eliminación ineficaz de las NET puede conducir a una cascada de reacciones inflamatorias que destruyen los tejidos circundantes y pueden favorecer la inmunotrombosis. (45)

Estudios recientes han demostrado niveles elevados de marcadores NET, como ADN libre de células, ADN de mieloperoxidasa (MPO-DNA) e histona citrulinada H3 (Cit-H3) en muestras de aspirado traqueal y del suero de pacientes con COVID-19 grave. Los datos existentes hasta ahora evidencian que COVID-19, al menos en pacientes hospitalizados graves, es un estado pro-NETótico. Los desencadenantes de NETosis en COVID-19 son potencialmente numerosos e incluirían células epiteliales dañadas por virus, plaquetas activadas, células endoteliales activadas, citocinas inflamatorias como IL-1 β e IL-8, factor estimulante de colonias de granulocitos y otros muchos. (46)

Estos hallazgos apuntan a un papel muy importante de los neutrófilos en la severidad de la infección por SARS-CoV2 (**Figura 8**). (47)

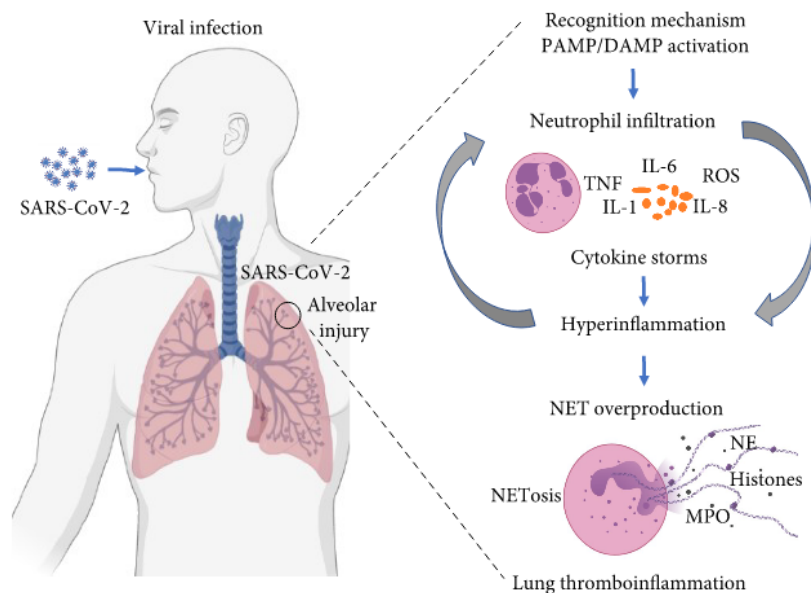


Figura 8. Interacción entre neutrófilos e hiperinflamación en COVID-19. El proceso de NETosis puede proteger al paciente o agravar la hiperinflamación pulmonar en pacientes con COVID-19. *Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and Neutrophils: The Relationship between Hyperinflammation and Neutrophil Extracellular Traps. Mediators Inflamm. 2020.*

El concepto de inmunotrombosis, acuñado por Engelmann y Massberg en 2012, surge para definir el vínculo existente entre inmunidad innata y trombosis y se basa en la capacidad que tienen las NET de inducir una respuesta procoagulante que da lugar a la formación de trombos (**Figura 9**). (48)

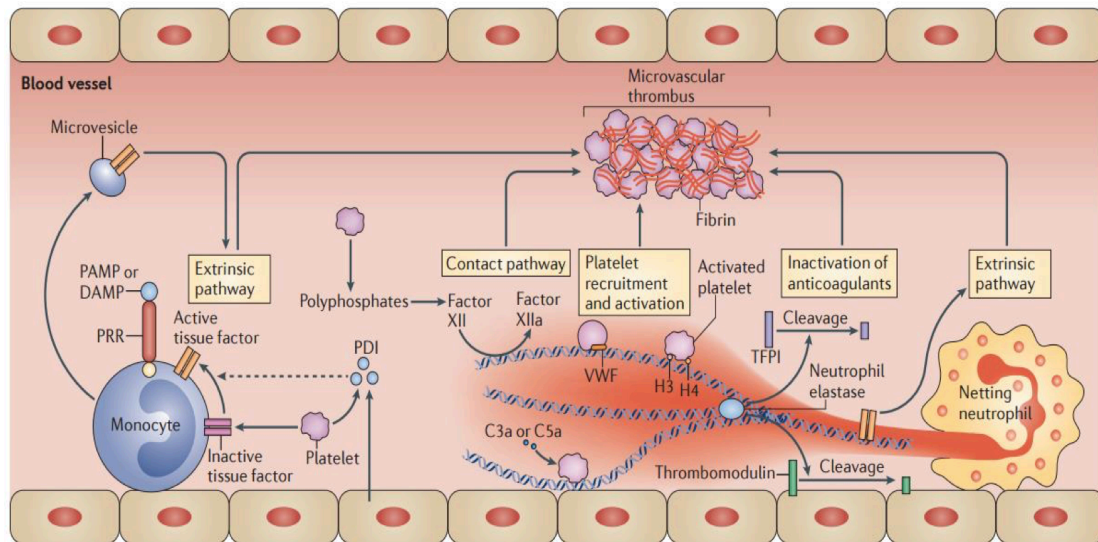


Figura 9. Principios básicos de inmunotrombosis. Esquema que representa los mecanismos a través de los cuales los NET promueven la trombosis. La carga negativa del DNA activa al FXII (vía intrínseca de la coagulación). Las histonas (H3 y H4) activan a las plaquetas. Los NET concentran enzimas como elastasa, y catepsina G que inhiben anticoagulantes endógenos (TFPI, AT y trombomodulina). Finalmente, los NET se unen al FT promoviendo la activación de la vía extrínseca de la coagulación. *Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol. 2013.*

Los estudios sobre la NETosis en la infección por SARS-COV-2 abren la puerta a nuevas estrategias y dianas terapéuticas en la COVID-19, que no se dirigirían directamente al coronavirus, sino que actuarían sobre la tromboinflamación/inmunotrombosis mediante fármacos que modulan la producción de NET y que incluirían inhibidores de las moléculas necesarias para la formación de NET (gasdermina D, PAD4 y NE) (49) y también mediante inhibidores de otras dianas como pueden ser las ROS (especies reactivas de oxígeno), la HMGB1, el NLRP3 o actuando sobre la autofagia (50).

7. POTENCIACIÓN DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS (ADE)

La potenciación dependiente de anticuerpos [ADE, por sus siglas en inglés (antibody-dependent enhancement)] es un fenómeno conocido en inmunología que ocurre cuando los anticuerpos facilitan el ingreso del virus en las células huésped.

Se ha informado de la presencia de ADE en infecciones por el DENV, el virus del Ébola, el VIH, el VSR, el ZIKV, el virus de la fiebre amarilla y por coronavirus. Para estos virus, se ha propuesto que la primera infección viral del huésped conduce a la producción de anticuerpos que serían subneutralizantes o no neutralizantes para una infección viral posterior; estos anticuerpos no pueden neutralizar completamente la siguiente infección viral, sino que guían al virus para que entre en las células que expresan el receptor FcγR y pueden provocar un empeoramiento de la sintomatología. (51)

Se desconoce el mecanismo exacto de la ADE en la infección por coronavirus. El efecto dual (Neutralización o ADE) de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 parece depender de la expresión del receptor en las células diana y de la concentración de anticuerpos (**Figura 10**).

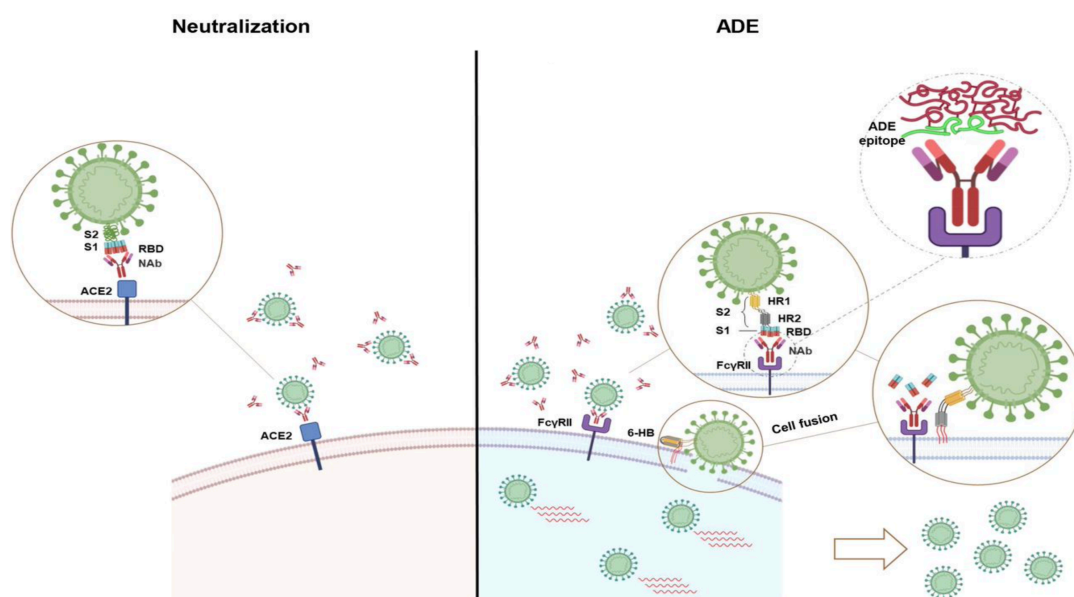


Figura 10. Efecto dual de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (Neutralización y ADE). *Fan Wu, Renhong Yan, Mei Liu, Zezhong Liu, Yingdan Wang et al. Antibody-dependent enhancement (ADE) of SARS-CoV-2 infection in recovered COVID-19 patients: studies based on cellular and structural biology analysis. MedRxiv. 2020*

Cuando los virus infectan células que expresan ACE2, como las células Huh7 o las células epiteliales alveolares de pulmón, los anticuerpos a una concentración neutralizante óptima pueden bloquear la unión de RBD a ACE2 e inhibir la infección viral. Sin embargo, cuando los virus infectan células que expresan receptores FcγR, como las células Raji, K562 o células inmunes primarias como los macrófagos derivados de monocitos, los anticuerpos a una concentración neutralizante subóptima forman inmunocomplejos

con el virus y promueven la entrada del virus en dichas células a través de la interacción con los receptores FcγRII de la célula, dando lugar a la replicación del mismo y a una alteración de la respuesta inmune que puede originar una respuesta hiperinflamatoria, una tormenta de citocinas y una desregulación general del sistema inmunitario que permite que el virus cause un daño mayor en los pulmones y en otros órganos del cuerpo. (52)

Teóricamente, la hipótesis de la ADE podría explicar los escasos casos reportados de reinfección con peor evolución clínica en la segunda infección, ya que en estos casos los anticuerpos existentes serían facilitadores de que el SARS-CoV-2 invada las células inmunes en la reinfección.

Dada la función crítica de los anticuerpos en la inmunidad del huésped, la ADE es causa de preocupación epidemiológica, en el diseño de vacunas y en la farmacoterapia basada en anticuerpos (53). No obstante, hay que decir que actualmente la mayoría de las descripciones de ADE ocurren en entornos experimentales y sin un fuerte apoyo clínico. Para reducir los riesgos de ADE de las inmunoterapias, sería importante la inducción o administración de altas dosis de potentes anticuerpos neutralizantes, en lugar de concentraciones más bajas de anticuerpos no neutralizantes que tendrían más probabilidades de causar ADE (54).

8. PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS FRENTE AL SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 origina cuadros que oscilan desde pacientes asintomáticos o con sintomatología leve a cuadros graves e incluso potencialmente mortales debido, sobre todo, a insuficiencia respiratoria aguda. La falta de tratamientos respaldados por suficiente evidencia científica ha llevado al empleo de diferentes pautas terapéuticas y sucesivas modificaciones de los protocolos. Recientes revisiones y editoriales han destacado la falta de terapias probadas y la necesidad de ensayos clínicos que permitan establecer pautas de tratamiento basadas en la evidencia científica (55). No obstante, tras la comunicación de los resultados de nuevos ensayos clínicos y fundamentalmente de los ensayos *SOLIDARITY* y *RECOVERY*, el tratamiento de COVID-19 ha experimentado importantes cambios.

El ensayo *SOLIDARITY* es un ensayo internacional impulsado por la OMS, abierto, aleatorio, simple, grande y que incluye 11.330 pacientes ingresados en 405 hospitales de 30 países y tratados con diferentes fármacos. El ensayo es adaptativo, se pueden eliminar medicamentos poco prometedores y añadir otros. Los objetivos del ensayo son evaluar los efectos de los medicamentos sobre la mortalidad hospitalaria, la necesidad de ventilación mecánica y la duración de la hospitalización. (56)

El ensayo *RECOVERY* es un ensayo dirigido por la Universidad de Oxford, abierto, controlado, aleatorizado, grande, adaptativo y que incluye más de 11.500 pacientes ingresados en 176 hospitales del Reino Unido y asignados a diferentes tratamientos que se comparan con la atención estándar habitual. (57)

Se ha propuesto la teoría de que la enfermedad COVID-19 presenta varias fases evolutivas. La fase inicial estaría caracterizada por una elevada carga viral, por lo que sería el momento ideal para administrar un tratamiento antivírico efectivo. En una segunda fase, predominaría la respuesta inflamatoria y en esta fase los fármacos antiinflamatorios tendrían una mayor importancia. (19)

8.1 TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

Tal como se ha mencionado, no existe evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el SARS-CoV-2. De hecho, dado que el desarrollo de un antiviral específico y potente puede tardar tiempo, se ha intentado recuperar y evaluar fármacos que han mostrado cierta actividad antiviral contra otros virus (reposicionamiento).

Estos agentes han sido o están siendo evaluados en numerosos ensayos clínicos en el contexto de la pandemia de COVID-19, aunque a algunos de ellos se les ha dado en la práctica clínica un uso compasivo. Se están evaluando también terapias con combinación de fármacos para aumentar su eficacia.

Es necesario suministrar estos fármacos de forma precoz, al inicio del curso de la enfermedad para inhibir la replicación del virus y por ello sería muy importante disponer de antivirales por vía oral, inhalatoria o intramuscular, para evitar la vía intravenosa que requiere tratamiento hospitalario, y así facilitar el inicio del tratamiento.

Se resumen en este apartado las características de los principales fármacos antivirales utilizados durante la pandemia.

Remdesivir

Ha sido el primer fármaco autorizado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso de emergencia (EUA) en el tratamiento de pacientes con COVID-19 y su autorización actual es para pacientes hospitalizados (58). Con posterioridad ha sido también autorizado por la European Medicines Agency (EMA) en pacientes ingresados con neumonía que requieran oxígeno suplementario (59).

Remdesivir es un profármaco del nucleótido adenosina que se metaboliza en las células huésped para formar el metabolito nucleósido trifosfato farmacológicamente activo. Remdesivir trifosfato actúa como análogo del trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el sustrato ATP natural para la incorporación en las cadenas de ARN nacientes por la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2, lo que resulta en la terminación retardada de la cadena durante la replicación del ARN viral. Remdesivir inhibe la ARN polimerasa viral dependiente de ARN (RdRP) y también evade la acción de la exoribonucleasa viral (enzima que escinde los inhibidores análogos de nucleótidos). (60)

Este fármaco se desarrolló originalmente para combatir el Ebola y también fue eficaz contra el MERS-CoV y contra el SARS-CoV y se ha evaluado positivamente en modelos animales como profilaxis en la infección por MERS-CoV. (61)

En el estudio ACTT-1 realizado por Beigel et al, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con 1062 pacientes, el tiempo de recuperación en adultos hospitalizados por COVID-19 tratados con remdesivir fue de 10 días en comparación con los 15 días de los que recibieron placebo (62). Sin embargo, la OMS ha informado que en los resultados del ensayo *SOLIDARITY*, remdesivir parece tener poco o ningún efecto sobre la mortalidad a los 28 días, el inicio de la ventilación mecánica o la duración de la hospitalización (56).

Los efectos adversos más frecuentes son la elevación de transaminasas y las náuseas.

Actualmente se están desarrollando estudios clínicos con solución de remdesivir inhalada.

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir es un inhibidor de la proteasa vírica 3CLpro y se cataboliza por el CYP3A4. Para aumentar sus niveles plasmáticos se combina con ritonavir que es un inhibidor del CYP3A4.

El lopinavir se emplea en el tratamiento del VIH y demostró su eficacia frente al MERS-CoV y el SARS-CoV. (55)

A pesar de la poca evidencia sobre la eficacia de esta combinación contra la infección por SARS-CoV-2, el lopinavir/ritonavir se ha utilizado solo o en combinación con otros fármacos durante la pandemia. No obstante, los diferentes ensayos clínicos realizados

hasta la actualidad y entre ellos el *SOLIDARITY* (56) y el *RECOVERY* (63) reflejan su ineficacia terapéutica en el tratamiento de la COVID-19, por lo que en ambos estudios se suspendieron las ramas que empleaban este tratamiento.

Un problema notable de esta combinación es el gran número de interacciones farmacológicas en las que puede estar involucrado, debido a que el ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A4.

Los efectos adversos más frecuentes son digestivos como náuseas, vómitos y diarrea.

Hidroxicloroquina/Cloroquina

El mecanismo exacto de acción antiviral de estos fármacos es incierto. Se han propuesto, entre otros, que interfieren en la fusión del virus SARS-CoV-2 con la membrana celular, mediante la inhibición de la glicosilación terminal del receptor ACE2 y aumentando el pH de los endosomas. Así mismo, estos fármacos presentan un efecto inmuno-modulador.

Son fármacos autorizados para el tratamiento del paludismo, el lupus eritematoso y la artritis reumatoide y han demostrado actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2. (64)

Los ensayos publicados sobre la hidroxicloroquina/cloroquina en COVID-19, con azitromicina o sin ella, indican que carecen de eficacia antiviral y que no mejoran la mortalidad ni la evolución clínica de los pacientes. Las ramas de tratamiento con hidroxicloroquina de los ensayos clínicos *SOLIDARITY* (56) y *RECOVERY* (65) se detuvieron por falta de beneficio terapéutico.

Los efectos adversos más frecuentes son anorexia, pérdida peso, cefalea, trastornos oculares, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Interferón

El interferón tiene efecto antiviral e inmunomodulador.

Se emplean en la esclerosis múltiple, melanoma, sarcoma de Kaposi, etc. y presentan actividad *in vitro* contra MERS-CoV y SARS-CoV. (66)

En la actualidad, no hay evidencia científica que respalde la efectividad del interferón en la COVID-19. El ensayo *SOLIDARITY* refleja que el interferón no mejora la mortalidad ni la evolución clínica de los pacientes. (56)

Los efectos adversos más frecuentes son un síndrome seudogripal con malestar general, artralgias, mialgias, cefalea, astenia, escalofríos y fiebre.

Actualmente están en desarrollo ensayos clínicos con interferón β -1a inhalado que en pacientes hospitalizados pudiera reducir las posibilidades de desarrollar los síntomas más severos de la enfermedad. (67)

Otros antivirales

Hay en la actualidad otros fármacos antivirales incluidos en ensayos clínicos para el tratamiento de COVID-19 (68) como son **Ribavirina** (análogo sintético de nucleósidos), **Favipiravir** (inhibidor de la ARN polimerasa viral dependiente de ARN), **Sofosbuvir** (inhibidor pangenotípico de la ARN polimerasa dependiente de ARN), **Umifenovir** (inhibidor de la fusión de la capa lipídica del virus con la membrana celular, evitando la penetración del virus en la célula huésped), **Plitidepsina** (bloqueante de la proteína humana eEF1A) (69), **EIDD-2801** (análogo de ribonucleósido, vía oral, que pudiera ser efectivo en el tratamiento y también en la profilaxis) (70), etc. En el momento actual y hasta que no se disponga de ensayos clínicos que demuestren convincentemente su beneficio terapéutico, se recomienda emplear todos estos fármacos únicamente en el contexto de un ensayo clínico.

8.2 TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

Corticoides

Los corticoides son los primeros fármacos que han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con COVID-19.

El ensayo clínico *RECOVERY* muestra que el empleo de dexametasona reduce el riesgo de muerte a los 28 días en un tercio en pacientes ingresados, después de 7 días del comienzo de los síntomas y con ventilación mecánica invasiva y en un quinto en pacientes ingresados, después de 7 días y que necesitan oxígeno complementario. No se observó beneficio entre los pacientes ingresados de menos de 7 días y sin ventilación mecánica ni oxigenoterapia (71). Otros estudios han confirmado también este beneficio de la supervivencia.

La pauta de tratamiento ha sido con dexametasona a una dosis de 6 mg una vez al día, durante un máximo de 10 días.

A partir de la comunicación de todos estos resultados, los principales organismos internacionales han emitido sus nuevas recomendaciones:

La OMS recomienda el uso de corticoides sistémicos en pacientes con COVID-19 graves y críticos y no utilizarlos en el resto de pacientes con COVID-19 no graves. (72)

La EMA avala el uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 y con necesidad de oxígeno o de ventilación mecánica. (73)

Los INH de Estados Unidos (National Institutes of Health) recomiendan el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados que requieran oxígeno suplementario, ventilación mecánica invasiva o ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) y no debería usarse en pacientes no hospitalizados o con COVID-19 leve-moderado u hospitalizados que no requieran oxígeno suplementario. (74)

Los efectos secundarios de los corticoides son bien conocidos: hiperglucemia, hipertensión, Cushing y atrófico, retención de líquidos, úlcera péptica, osteoporosis, atrofia muscular, catarata, glaucoma, trastornos psíquicos ...

Colchicina

La colchicina es un fármaco antiinflamatorio, pero tiene también propiedades antivirales e inmunomoduladoras.

El mecanismo de acción de la colchicina no está del todo dilucidado. Se han propuesto varias vías: inhibición de la quimiotaxis, de la adhesión endotelial y de la movilización de neutrófilos, inhibición de la fagocitosis, inhibición de la mitosis, inhibición de la polimerización de los microtúbulos uniéndose a la tubulina, inhibición de la producción del anión superóxido, inhibición de la activación del inflammasoma NLRP3 e inhibición de la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) para prevenir la “tormenta de citocinas”. (75)

Es un fármaco autorizado para el tratamiento de la gota y de la fiebre mediterránea familiar.

Recientemente, se han comunicado los resultados del ensayo *Colchicine Coronavirus SARS-CoV2 Trial (COLCORONA)* dirigido por el Montreal Heart Institute, ensayo clínico multicéntrico, de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluye 4.488 pacientes y en el que han participado diversos países y cuyo objetivo era evaluar la eficacia y la seguridad de la colchicina en pacientes adultos no hospitalizados diagnosticados de COVID-19 y que presentaran algún factor de alto riesgo. En los resultados obtenidos, el uso de la colchicina de forma precoz en estos pacientes fue capaz de reducir en un 25 % las hospitalizaciones, en un 50 % la necesidad de ventilación mecánica y en un 44 % el riesgo de muerte. Sin embargo, aunque los datos comunicados parecen esperanzadores, estos resultados aún no se han publicado en una revista científica y el preprint deberá ser valorado por revisores especializados. (76)

Un metaanálisis publicado recientemente por L. Chiu et al, también sugiere que el tratamiento con colchicina de pacientes con COVID-19 puede reducir la mortalidad, aunque los autores del mismo insisten en que son precisos más estudios que confirmen y demuestren definitivamente este beneficio. (77)

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos y dolor abdominal. El principal problema de la colchicina es su perfil de seguridad, ya que tiene un estrecho margen terapéutico y en caso de sobredosis es muy tóxica.

8.3 TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

El SARS-CoV-2 puede inducir respuestas inmunitarias del huésped excesivas, aberrantes e ineficaces con tormenta de citocinas y estado de hiperinflamación que se asocia a daño pulmonar grave y a veces la muerte. Los fármacos inmunomoduladores se emplean en estos casos para intentar modular o regular el sistema inmunitario. (78)

Tocilizumab

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado que se une y bloquea tanto el receptor soluble como el receptor de membrana de la IL-6 e inhibe la señalización mediada por los mismos.

Está autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la arteritis de células gigantes, la SSc-ILD y el síndrome de liberación de citocinas inducido por la terapia con células CAR-T.

En el ensayo clínico *COVACTA* (79), tocilizumab no mejora la mortalidad ni el estado clínico de los pacientes hospitalizados por neumonía grave COVID-19 y en el ensayo clínico *EMPACTA* (80) reducía la necesidad de ventilación mecánica, aunque no disminuía la mortalidad en pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19 que no estaban recibiendo ventilación mecánica.

Recientemente, el ensayo *RECOVERY* muestra que, en pacientes COVID-19 con inflamación sistémica significativa y con hipoxia, la asociación de tocilizumab con dexametasona reduce la mortalidad en aproximadamente un tercio en los pacientes que requieren oxígeno simple y en casi la mitad en aquellos pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva. El ensayo también ha evidenciado que se acorta la estancia hospitalaria y se reduce la necesidad de ventilación mecánica. El tocilizumab sin corticoides disminuye la mortalidad un 4% y sus beneficios son adicionales a los beneficios de los corticoides sistémicos, de manera que los pacientes que reciben ambos tratamientos obtienen mejores resultados que los que reciben dexametasona sola. (81)

Los efectos adversos más frecuentes son: infección de vías respiratorias superiores, hipertensión, cefalea, neutropenia y trombopenia, hipercolesterolemia y elevación de transaminasas.

Baricitinib/Remdesivir

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de las quinasas Janus JAK1 y JAK2. Está autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y de la dermatitis atópica.

Baricitinib en asociación con Remdesivir está autorizado por la FDA para uso de emergencia (EUA) en el tratamiento de COVID-19. Su autorización es para pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (82). La autorización está basada en los resultados del ensayo ACTT-2, ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), en el que se constató que baricitinib más remdesivir fue superior a solo

remdesivir para reducir el tiempo de recuperación, acelerar la mejoría en el estado clínico de los pacientes y disminuir los efectos adversos graves (83).

Los efectos adversos más frecuentes de baricitinib son: infección de vías respiratorias superiores, cefalea, trombocitosis, hipercolesterolemia, elevación de la transaminasa ALT e infecciones como herpes, GEA e ITU.

Otros fármacos inmunomoduladores

Actualmente se encuentran en desarrollo ensayos clínicos de tratamiento del COVID-19 con otros fármacos inmunomoduladores como son: **Sarilumab** (anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado que se une y bloquea tanto el receptor soluble como el receptor de membrana de la IL-6), **Siltuximab** (anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que forma complejos estables, de gran afinidad con las formas solubles de la IL-6 humana e impide la unión de la IL-6 humana tanto a los receptores solubles como a los receptores de membrana de la IL-6), **Anakinra** (polipéptido recombinante que neutraliza la actividad biológica de la interleucina-1 α y la interleucina-1 β , inhibiendo competitivamente su unión al receptor de tipo I de la interleucina-1), **Ruxolitinib** (inhibidor selectivo de las quinasas Janus JAK1 y JAK2), **Sirolimus** (macrólido inmunosupresor que inhibe la proteína mTOR), etc. (50)

En el momento actual y hasta que no se disponga de ensayos clínicos que demuestren convincentemente su beneficio terapéutico, se recomienda emplear todos estos fármacos únicamente en el contexto de un ensayo clínico.

8.4 ANTICUERPOS MONOCLONALES

Bamlanivimad

Bamlanivimab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano neutralizante recombinante que se une al dominio RBD de la proteína spike del SARS-CoV-2, bloqueando la unión de la proteína spike al receptor ACE2 humano y evitando la entrada del virus en las células humanas.

Bamlanivimad, tanto solo como en asociación con el anticuerpo monoclonal neutralizante **Etesivimad**, ha sido autorizado por la FDA para uso de emergencia (EUA) en el tratamiento de COVID-19. Su autorización es para pacientes no hospitalizados con un diagnóstico reciente de COVID-19 de leve a moderado y que tienen un alto riesgo de progresar a COVID grave o/y hospitalización. No están autorizados en pacientes hospitalizados o que requieran oxigenoterapia debido a COVID o en personas que actualmente usan oxigenoterapia crónica debido a una comorbilidad subyacente y que requieran un aumento en la tasa de flujo de oxígeno inicial debido a COVID-19. (84) (85)

La autorización está basada en los resultados intermedios del ensayo clínico BLAZE-1 de fase II/III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (86) y el ensayo BLAZE-4 de fase II, en curso y también aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (87) en los que se observó una reducción de la carga viral y una disminución de visitas a

urgencias, de hospitalizaciones y de muertes en los pacientes con las características descritas y tratados con estos fármacos.

Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, cefalea, mareos, prurito y reacciones de hipersensibilidad.

Casirivimab/Imdevimad

Casirivimad e Imdevimad son dos anticuerpos monoclonales IgG1 humanos neutralizantes recombinantes que se unen de forma no competitiva a epítomos no superpuestos del dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína spike del virus, bloqueando la unión de la proteína spike al receptor ACE2 humano y evitando la entrada del virus en las células humanas y, así mismo, la asociación de los dos anticuerpos disminuye la capacidad de los virus mutantes para escapar del tratamiento.

Casirivimad en asociación con Imdevimad están autorizados por la FDA para uso de emergencia (EUA) en el tratamiento de COVID-19. Su autorización es para pacientes no hospitalizados con un diagnóstico reciente de COVID-19 de leve a moderado y que tienen un alto riesgo de progresar a COVID grave o/y hospitalización. No están autorizados en pacientes hospitalizados o que requieran oxigenoterapia debido a COVID o en personas que actualmente usan oxigenoterapia crónica debido a una comorbilidad subyacente y que requieran un aumento en la tasa de flujo de oxígeno inicial debido a COVID-19 (88). La autorización está basada en el análisis de los datos de las fases I y II del ensayo en curso R10933-10987-COV-2067 (NCT04425629), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (89) en el que se observó una reducción de la carga viral y una disminución de visitas a urgencias y de hospitalizaciones en los pacientes con las características descritas y tratados con estos fármacos.

Los efectos adversos más frecuentes son: fiebre, escalofríos, prurito, rubor, hiperglucemia, náuseas, vómitos y reacciones de hipersensibilidad.

8.5 TRATAMIENTO CON PLASMA DE CONVALECIENTE (CCP)

El plasma de pacientes convalecientes de COVID-19, con títulos altos de anticuerpos frente al SARS-CoV-2, está autorizado por la FDA para uso de emergencia (EUA) en el tratamiento de COVID-19 (no se autoriza el plasma con título bajo de anticuerpos). La autorización es para utilizar el plasma, de forma muy precoz al inicio del curso de la enfermedad, en pacientes hospitalizados por COVID-19 y en pacientes hospitalizados con inmunidad humoral deficiente. (90)

Los resultados preliminares de los ensayos en curso, como el EAP de la Clínica Mayo que incluye 20.000 pacientes (91), sugieren que este tratamiento es seguro y puede reducir la mortalidad y la gravedad y duración de la enfermedad, pero es necesario completar los estudios y tener datos más consistentes para probar su efectividad.

Los efectos adversos más frecuentes son: reacciones alérgicas, sobrecarga circulatoria (TACO) y lesión pulmonar aguda (TRALI).

8.6 PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y ANTICOAGULACIÓN

La infección COVID-19 induce un estado protrombótico, secundario a diversos factores (hiperinflamación, hipoxia, disfunción endotelial, activación plaquetaria, inmovilización, etc.), que puede predisponer a una incidencia aumentada de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), sobre todo en los pacientes con afectación más grave.

Hasta disponer de los resultados de los ensayos clínicos actualmente en marcha, existen dudas y controversia sobre la mejor estrategia de profilaxis, diagnóstico y tratamiento antitrombótico de la ETEV, lo que se refleja en una cierta variabilidad de las recomendaciones publicadas por las distintas organizaciones y sociedades científicas.

Existe un consenso, ampliamente recogido en las diferentes publicaciones, de recomendar profilaxis antitrombótica de forma precoz, con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en todos los pacientes ingresados, con especial hincapié en los casos que necesiten ingreso en UCI. En caso de alergia a heparina o trombocitopenia inducida por heparina, utilizar fondaparinux y si la anticoagulación farmacológica está contraindicada, realizar tromboprofilaxis mecánica mediante compresión neumática intermitente y terapia compresiva con medias elásticas. La dosis profiláctica de HBPM dependerá de la presencia o no de otros factores de riesgo de ETEV. No se recomienda la anticoagulación con HBPM a dosis terapéutica en ausencia de ETEV confirmada. (92)

Con la evidencia científica actual no está claramente establecido el protocolo de actuación en los pacientes ambulatorios con COVID-19 que no requieren de ingreso hospitalario, pero si está definida la importancia de promover en todos ellos medidas que favorezcan la circulación venosa. En los pacientes ambulatorios, se debe realizar una valoración individual de cada caso (severidad del curso clínico, factores de riesgo de ETEV y factores de riesgo hemorrágico), para tomar la decisión de iniciar o no profilaxis antitrombótica con HBPM. (93)

En la ETEV con diagnóstico confirmado, se realiza anticoagulación con HBPM a dosis terapéuticas.

El tratamiento antitrombótico de elección es la HBPM en monoterapia, por las interacciones farmacológicas que existen entre los tratamientos antivirales y los anticoagulantes orales.

8.7 OTROS MEDICAMENTOS

Otros medicamentos para el tratamiento de COVID-19 se encuentran actualmente en estudio en los correspondientes ensayos clínicos en curso, para valorar su eficacia y su seguridad.

Medicamentos actualmente en estudio para el tratamiento de COVID-19 son entre otros: Inmunoglobulina hiperinmune, budesonida inhalada, ivermectina, losartan y telmisartan, azitromicina, disulfiram, famotidina, ácido acetilsalicílico, ciclosporina, vitamina D, vitamina C, raloxifeno, metformina, sildenafil, teicoplanina, niclosamida,

nitazoxanida, mesilato de camostat y de nafamostat, vafidemstat, zinc, litio, fluoxetina, citalopram, imipramina, clorpromazina, haloperidol, cloperastina, clemastina, flufenazina, n-acetilcisteína, bromhexina, melatonina, loperamida, alfa-1 antitripsina, ácido micofenólico, itraconazol, resveratrol, ifenprodil, tradipitant y aprepitant, glicirricina, pirazofurina, griffithsin, zotatifina, selinexor, sotrovimab, eculizumab, mavrilimumab, vilobelimumab, infliximab, merimepodib, imatinib, tofacitinib, acalabrutinib, silmitasertib, abatacept, cenicriviroc, apilimod, darunavir/cobicistat, avifavir, favilavir, galidesivir, tenofovir, alisporivir, oseltamivir, terapia antiandrogénica, terapia celular con células madre mesenquimales, terapia de oxígeno hiperbárico (TOHB), terapia de rayos UVA endotraqueal, etc. (60)

En la actualidad no hay evidencia científica para recomendar ninguno de estos fármacos en el tratamiento de COVID-19.

8.8 SITUACIÓN ACTUAL

Actualmente nos encontramos pendientes de resultados de los numerosos ensayos clínicos en curso. Con los conocimientos actuales, no hay evidencia científica para recomendar ningún medicamento específico para prevenir o tratar la infección por SARS-CoV-2, excepto la utilización de corticoides en las indicaciones descritas. (94)

La situación actual pone de relieve el carácter provisional de la información y la posibilidad de generar cambios a medida que se disponga de más resultados.

9. VACUNAS FRENTE AL SARS-COV-2

El objetivo de la vacuna es estimular la generación de memoria inmunológica específica frente al virus, durante el mayor tiempo posible (95). La vacunación es la herramienta práctica más eficaz para detener la expansión y erradicar la pandemia COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2.

9.1 Plataformas de vacunas

Existen diferentes estrategias para el diseño de vacunas humanas contra el SARS-CoV-2 (96), como se observa en la **Figura 11**:

- Vacunas de virus entero que incluyen formas tanto atenuadas como inactivadas del virus por métodos físicos o químicos. También pueden usarse subunidades de virus inactivados.
- Vacunas subunitarias: subunidades proteicas, o incluso péptidos, procedentes del agente patógeno, que se combinan normalmente con un adyuvante para mejorar la inmunogenicidad.
Se ha considerado como mejor opción utilizar como antígeno la proteína S (*spike-protein*), basándose en resultados previos que le mostraban como el principal antígeno en la inducción de anticuerpos neutralizantes frente a otros virus de la familia del SARS. La proteína S se une al receptor celular ACE2 y es la que media la fusión de la membrana del virus con la de la célula que va a infectar. Con este propósito, la proteína S se utiliza bien completa, en su forma trimérica, o utilizando fragmentos, como la región RBD, que contiene el dominio de unión al receptor de membrana ACE2. (97)
- Vacunas de vectores virales no replicantes, particularmente enfocadas en adenovirus. Incluidas en este grupo, pero con un menor desarrollo, están las vacunas con vectores virales replicantes.
- Vacunas basadas en ácidos nucleicos, que incluyen vacunas de ADN y ARNm, a menudo encapsulados en nanoportadores, como partículas tipo virus (VLP) o nanopartículas lipídicas (LNP).
- Vacunas de nanopartículas y partículas tipo virus, que pueden tener el antígeno vacunal unido a su superficie o combinado en su núcleo.
- Terapia con células inmunocompetentes, que utiliza células T citotóxicas específicas del SARS-CoV-2 modificadas genéticamente y células dendríticas que expresan antígenos virales.

Cada uno de estos enfoques de vacunas tiene beneficios y desventajas en términos de coste y facilidad de producción, almacenaje y distribución, perfil de seguridad, efectos secundarios, inmunogenicidad y duración de la protección. Aún es pronto para saber cuál de las muchas candidatas en desarrollo protege mejor contra COVID-19.

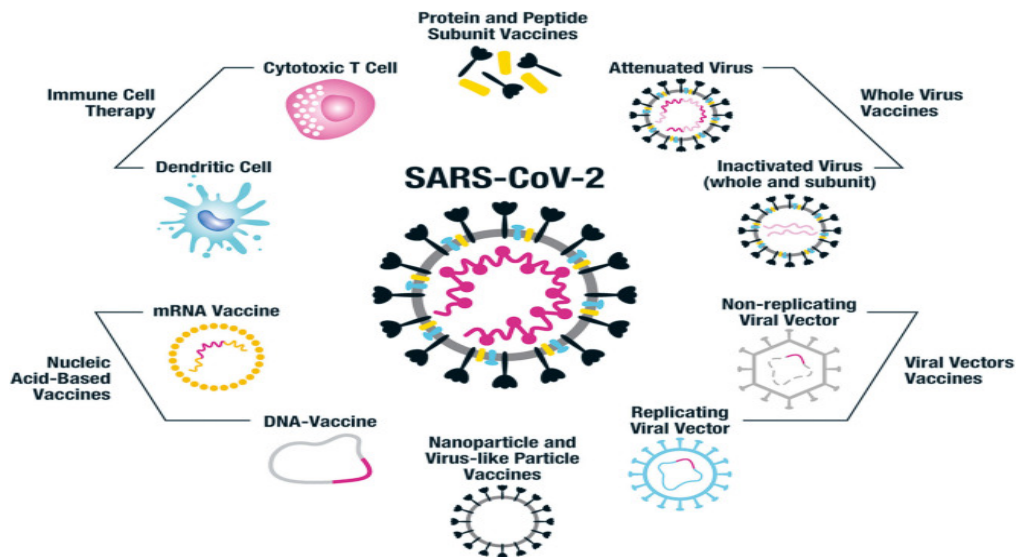


Figura 11. Plataformas de vacunas COVID-19. Flanagan K, Best E, Crawford N, Giles M, Koirala A et al. *Progress and Pitfalls in the Quest for Effective SARS-CoV-2 (COVID-19) Vaccines. Frontiers in Immunology.* 2020.

9.2 Panorama mundial de la vacuna COVID-19

En la **Figura 12** se ilustran los seis tipos principales de vacuna para COVID-19 (virus vivo atenuado, virus inactivado, subunidad proteica, vector viral recombinante, partículas tipo virus y vacunas basadas en ácidos nucleicos) y el número de vacunas que se encuentran actualmente en fase de desarrollo clínico o preclínico. La plataforma basada en ácidos nucleicos incluye tanto vacunas de ARNm (6 clínicas y 16 preclínicas) como vacunas de ADN plasmídico (4 clínicas y 11 preclínicas). (98)

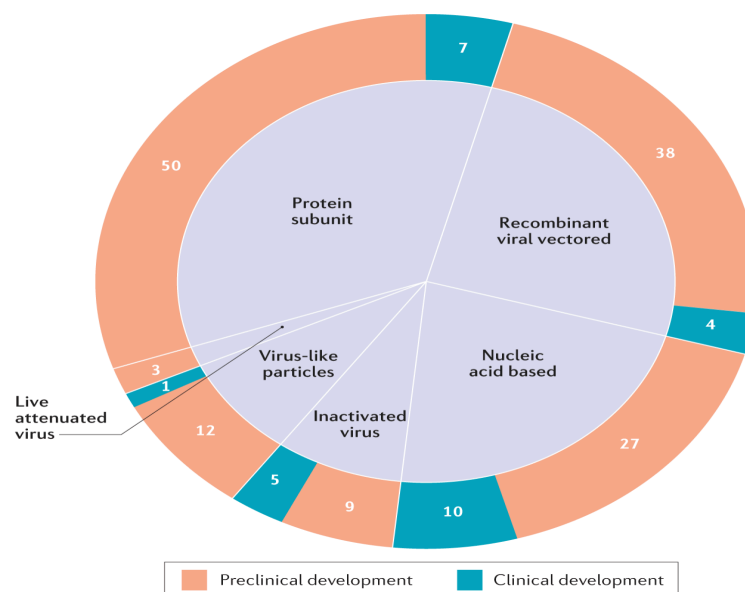


Figura 12. Panorama mundial de la vacuna COVID-19. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F et al. *Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Nat Rev Immunol.* 2020.

9.3 Diferencia de tiempo entre el desarrollo tradicional y acelerado de vacunas

Tradicionalmente el desarrollo de una vacuna solía llevar 15 años o más. El desarrollo de algunas vacunas para SARS-CoV-2 se ha producido aceleradamente, en 10 meses.

El 10 de enero de 2020, investigadores chinos publicaron la secuencia genómica del nuevo coronavirus. Los estudios previos sobre el SARS-CoV y el MERS-CoV (99), permitieron reducir considerablemente el paso inicial de diseño y desarrollo preclínico de la vacuna para el SARS-CoV-2, ahorrando un periodo considerable de tiempo. Como resultado, el primer ensayo clínico de una vacuna para el SARS-CoV-2 comenzó en marzo de 2020. Los ensayos se diseñaron de manera que las fases clínicas se han superpuesto y los inicios de los ensayos se han escalonado, con ensayos iniciales de fase I / II seguidos de una rápida progresión a ensayos de fase III después del análisis intermedio de los datos de fase I / II. Así mismo, el proceso de autorización se ha acelerado por el método “rolling review” (revisión continua), en el que la información se iba entregando a los organismos reguladores a medida que se iba obteniendo (100). El resultado ha sido que la primera vacunación poblacional comenzó en diciembre de 2020, transcurridos tan solo 10 meses (Figura 13).

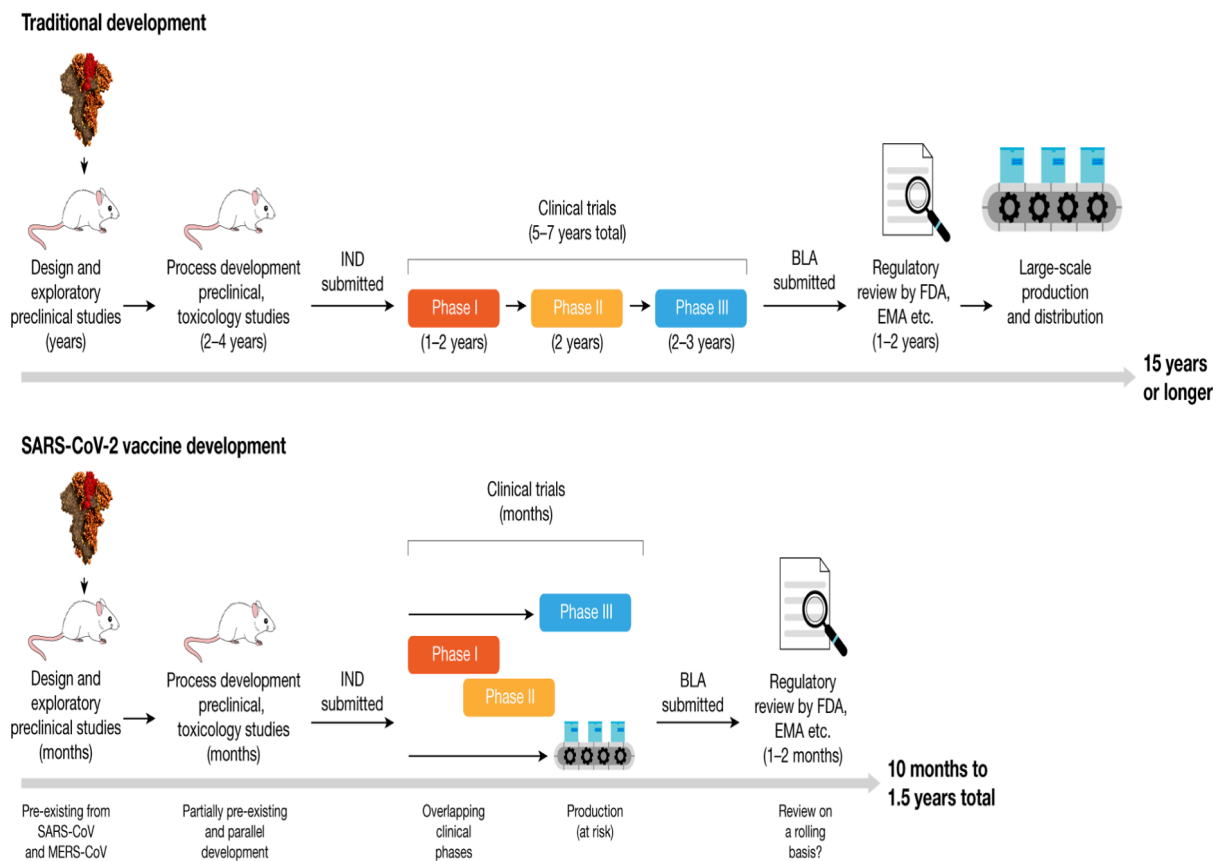


Figura 13. Procesos “tradicional” y “acelerado” en el desarrollo de una vacuna. *Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020.*

9.4 Propiedades inmunológicas de las principales plataformas de vacunas

Las distintas vacunas anti-Covid-19 en desarrollo presentan diferentes características inmunológicas, analizadas en la **Tabla 1.** (98)

Vaccine platform	SARS-CoV-2 antigens	Neutralizing antibody response	T cell response			Pre-existing antivector immunity	Route of vaccination	Overall immunogenicity	Other attributes
			CD4 ⁺ T _H cells	CD8 ⁺ T cells	Lung T _{RM} cells				
Viral-vectored vaccines									
Ad5 (non-replicating)	S protein	Quality and durability affected by pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Potent response; negative effects from pre-existing antivector immunity	Induced by RM but not IM route	High, age-dependent, prevalence in blood; low prevalence in respiratory tract	Parenteral (IM) in clinical trials	Strong with single delivery but hindered by pre-existing antivector immunity	Ample human safety data; RM delivery helps bypass antivector immunity; can be delivered by inhaled aerosol
Ad26 (non-replicating)	S protein	Quality and durability affected by pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Moderate response; negative effects from pre-existing antivector immunity	Induced by RM but not IM route	Medium prevalence	Parenteral (IM) in planned clinical trials	Weak; requires repeated or heterologous boost vaccination	Established human safety from HIV and Ebola vaccine trials; RM delivery helps bypass antivector immunity
ChAd (non-replicating)	S protein	Unimpeded owing to lack of pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Potent response	Induced by RM but not IM route	Very low prevalence	Parenteral (IM) in clinical trials	Strong with single delivery	Well-established human safety data; amenable to RM delivery; can be used as a stand-alone vaccine or in prime-boost regimens
VSV (replicating)	S protein	Unimpeded owing to lack of pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Response not as strong as for Ad5 or ChAd when used as a stand-alone vaccine; strong T cell booster	Not induced by IM route	None	Parenteral (IM) in previous successful Ebola vaccine trials	Good with single delivery	Successfully licensed platform for Ebola; not known whether it protects against RM viral pathogens
Measles and influenza viruses (replicating)	S protein?	Quality and durability depend on whether there is pre-existing antivector immunity and vaccination route	T _H 1 cell	Good response when delivered via RM route	Not induced by parenteral route	High prevalence owing to vaccination and natural infection	Parenteral or RM	Weak relative to adenovirus vectors	Not extensively tested in humans; potential recombination of live attenuated influenza vectors in the lung delivered via RM route
Other vaccines									
mRNA-based vaccine	S protein or RBD encapsulated in lipid nanoparticle	Unimpeded owing to lack of pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell or T _H 2 cell depending on adjuvant	Depends on choice of adjuvant and formulation	Not induced by parenteral route	None	Parenteral (IM) in clinical trials	Requires repeated delivery	Adjuvant required; unclear whether it is amenable to RM vaccination
DNA-based vaccine	S protein	Unimpeded owing to lack of pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Response not as strong as for some of the viral vectors	Not induced	None	Parenteral (IM) in clinical trials	Weaker than mRNA-based vaccine; requires repeated delivery	Adjuvant required; not amenable to RM vaccination
Live attenuated virus	Multiple viral antigens	Strong induction	T _H 1 cell	Strong response	Induced by RM but not IM route	No cross-reactive antibodies; cross-reactive T cells from seasonal coronavirus infections	Parenteral (SC)	Requires only a single delivery	Extensive safety testing required for potential recombination with wild-type virus
Inactivated virus	Multiple viral antigens	Strong induction	T _H 1 cell or T _H 2 cell depending on adjuvant	Weak response	Not induced	None	Parenteral (IM)	Weak; requires repeated vaccination	Adjuvant required; alum often used, which enhances T _H 2 cell responses possibly involved in ADE
Protein subunit vaccine	S protein or RBD	Strong induction	T _H 1 cell or T _H 2 cell depending on adjuvant	Weak response	Not induced	None	Parenteral (IM) in clinical trials	Weak; requires repeated vaccination	Adjuvant required; mostly unsuitable for RM vaccination
Virus-like particle	Multiple viral antigens	Strong induction	T _H 1 cell or T _H 2 cell depending on adjuvant	Weak response	Not induced	None	Parenteral (IM) or RM	Weak, but greater than for protein subunits; requires repeated vaccination	Well-established platform for several commercial human vaccines (hepatitis B and HPV vaccines); adjuvant required

Tabla 1. Propiedades inmunológicas de los principales candidatos a vacunas para el COVID-19. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Nat Rev Immunol. 2020.

9.5 Vías de administración

La mayoría de las vacunas COVID-19 actualmente en desarrollo se administran por vía intramuscular y generalmente en dos dosis.

Sin embargo, dado que el SARS-CoV-2 entra en el organismo y causa infección y transmisión a través de la mucosa nasofaríngea y del tracto respiratorio, una vacuna diseñada para activar especialmente al sistema inmunológico de las mucosas en estas localizaciones parece, *a priori*, una mejor estrategia para cubrir la doble vertiente de protección del sujeto infectado y de bloqueo de la transmisión a otros individuos (101). Las vacunas dispensadas en la mucosa respiratoria tendrían ventajas añadidas, como: no precisar agujas, facilitando la administración masiva, no producir dolor, tener menos reacciones adversas sistémicas y ser más fáciles de almacenar. Pero la inducción de tolerancia inmunitaria, tanto local como sistémica, ha sido siempre el problema que ha acompañado a todos los intentos que desde hace años se vienen haciendo para desarrollar vacunas dispensables a través de cualquier mucosa del organismo (102). Una formulación adecuada, incluido el uso de adyuvantes, será muy importante para asegurar una eficaz estimulación de la inmunidad local y sistémica (103).

Una protección óptima contra los patógenos de la mucosa respiratoria, como el SARS-CoV-2, requiere no solo la inducción de anticuerpos neutralizantes, sino también el desarrollo de inmunidad celular innata y adaptativa. El mejor momento para el control y la eliminación del SARS-CoV-2 sería el período asintomático o presintomático de COVID-19 y probablemente requiera que todos los elementos de protección inmunitaria estuviesen presentes en la mucosa respiratoria antes de la entrada del virus.

Tras vacunación parenteral en ratones (**Figura 14**) se demostraron anticuerpos IgG en la mucosa respiratoria y células T en sangre específicas para el virus. Tras inoculación del virus en estos ratones se observó una disminución de la carga viral pulmonar con una forma más leve de infección. No obstante, encontraron ARN del virus en los pulmones y en las vías respiratorias altas con lo que serían capaces de transmitir la enfermedad. La vía intramuscular de vacunación fue incapaz de inducir de forma eficaz anticuerpos IgA de mucosas (diméricos) o células TRM (células T de memoria residentes en tejidos) en la mucosa respiratoria. Por el contrario, la vacunación por administración en la mucosa respiratoria indujo anticuerpos IgA y células TRM en la mucosa respiratoria, así como inmunidad entrenada mediada por macrófagos y células dendríticas, y tras inoculación del virus se detectó muy poco ARN del virus en el tracto respiratorio superior y nada en los pulmones con lo que se conseguiría reducir significativamente la transmisión del virus. (104)

Las vacunas con virus inactivados, subunidades proteicas y ácidos nucleicos no pueden administrarse por la vía de mucosas debido a que requieren adyuvantes inmunológicos potencialmente peligrosos y una administración repetida. Además, el uso de vacunas subunitarias no genera una respuesta inmunológica eficaz, por la rápida degradación de los antígenos de la vacuna por la acción de las enzimas presentes en las mucosas. Por el contrario, las vacunas recombinantes incluidas en vectores virales, en particular las que utilizan adenovirus de serotipo 5 humano (Ad5) o adenovirus derivados de chimpancé (ChAd), son seguras y muy eficaces para la vacunación en la mucosa respiratoria.

La vía mucosa presenta, no obstante, la limitación del menor conocimiento que se tiene del sistema inmunitario de las mucosas (MALT), en comparación con el sistema inmunitario sistémico.

Varios grupos están desarrollando actualmente vacunas contra el SARS-CoV-2 por vía intranasal, fundamentalmente basadas en vectores virales recombinantes y una basada en la desoptimización de codones. (98)

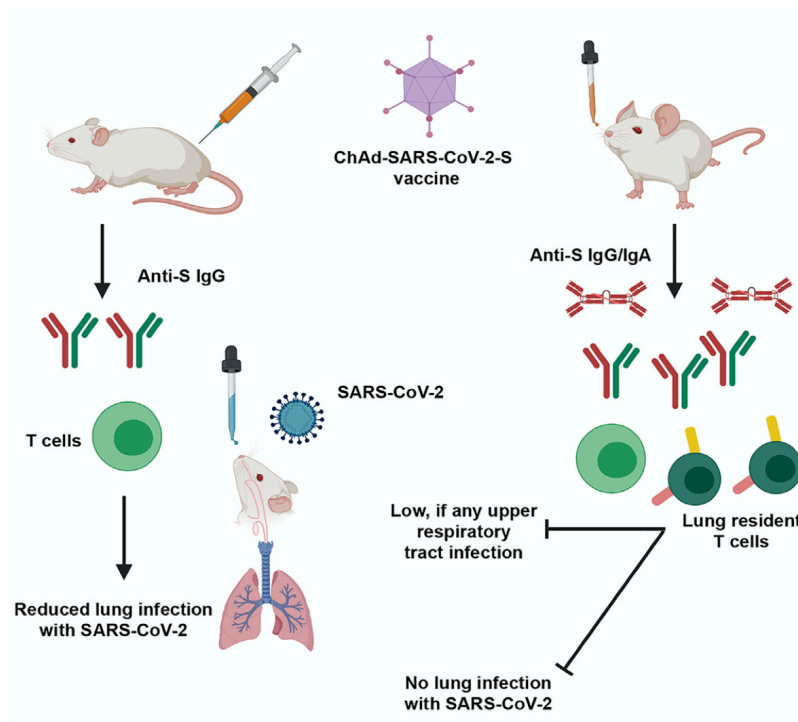


Figura 14. Diferencias entre vacunación vía intramuscular y nasal en ratones. Hassan AO, Kafai NM, Dmitriev IP, Fox JM, Smith BK et al. *A Single-Dose Intranasal ChAd Vaccine Protects Upper and Lower Respiratory Tracts against SARS-CoV-2*. Cell. 2020.

Se encuentra también en desarrollo una vacuna oral de ADN sintético del SARS-CoV-2 mediante probióticos basados en bifidobacterias (bacTRL-Spike) (105). La ruta sublingual también se considera una ruta atractiva para inducir la inmunidad de la mucosa (101). Un enfoque alternativo es combinar vacunas parenterales con adyuvantes como el ácido retinoico (106) y CAF01 (107) que se sabe que inducen respuestas protectoras de IgA de la mucosa. También se están desarrollando mecanismos de autoadministración intradérmica para las vacunas contra el SARS-CoV-2 con los que además se evitaría la necesidad de trabajadores sanitarios para administrar la vacuna (108).

9.6 Adyuvantes

Los adyuvantes son componentes de las vacunas, cuya función es la de mejorar la inmunogenicidad o capacidad para desencadenar una respuesta inmunológica del antígeno al que acompañan, como se observa en la **Figura 15**. (109)

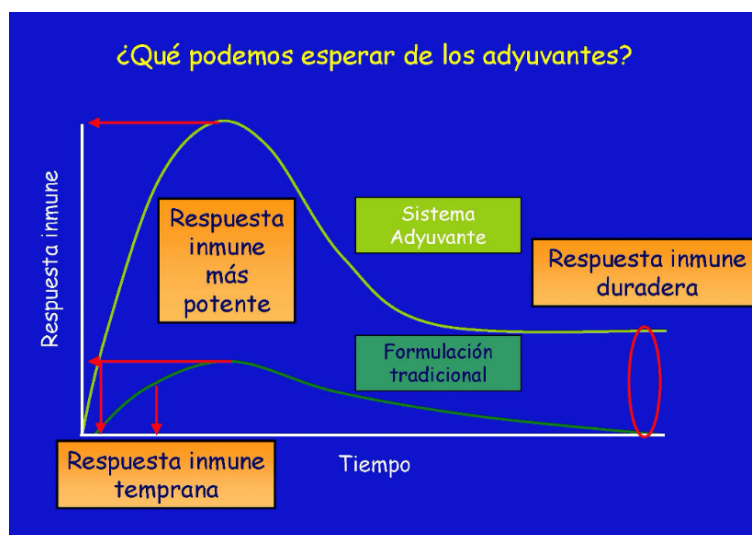


Figura 15. Efectos de los adyuvantes. Pulendran B, Ahmed R. *Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development*. Cell. 2006.

Los adyuvantes empleados en los preparados farmacéuticos de las vacunas tienen los siguientes efectos sobre la respuesta inmunitaria:

- Promueven la captación del antígeno por las APCs en el sitio de inyección.
- Inducen la secreción de quimiocinas por los macrófagos, granulocitos y monocitos, tanto in vitro como in vivo.
- Potencian el efecto quimiotáctico de las células inmunocompetentes hacia el sitio de la inyección.
- Esencialmente, activan a las células de la inmunidad innata.

El uso de adyuvantes, en las vacunas en investigación para COVID-19, es amplio y se apoya en estudios previos llevados a cabo con motivo de los brotes de SARS-CoV en 2002 y MERS-CoV en 2012 (110). En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento del modo de acción de los adyuvantes y se han podido desarrollar nuevas formulaciones que cada vez consiguen mayores niveles de activación de la inmunidad.

9.7 Inmunidad entrenada (T.I.: *trained immunity*)

Es una forma particular de “memoria inmunológica” llevada a cabo por los elementos de la respuesta inmunitaria innata. A diferencia de la memoria “clásica”, característica de la respuesta inmunitaria adaptativa, la T.I. no es antígeno-específica y su duración es mucho menor (semanas). Así, empleando vacunas frente a otros microorganismos distintos del que queremos combatir, podemos conseguir T.I. frente a agentes infecciosos con los cuales el sistema inmunitario de un individuo nunca ha estado en contacto. (111)

Hay evidencias preliminares de ensayos clínicos que muestran que la vacunación con BCG frente a la tuberculosis, la vacuna de la gripe o la vacuna triple vírica estimulan la inmunidad innata, natural o inespecífica frente a infecciones por otros agentes. Diferentes estudios han demostrado una importante reducción de las infecciones del tracto respiratorio y de la mortalidad infantil en poblaciones vacunadas de BCG. Es por esto que este año se ha insistido, aún más, en la vacunación antigripal a personas de riesgo y al personal sanitario para evitar la gripe y también para proteger, de manera indirecta, contra la COVID-19.

Aunque todavía estamos en medio de la pandemia de coronavirus, la cantidad desproporcionadamente menor de casos y muertes notificados en países desfavorecidos o de bajos ingresos sigue siendo desconcertante y se ha planteado la hipótesis de que las políticas generales de vacunación con BCG, adoptadas por dichos países, podrían haber afectado a los patrones de transmisión y/o a la morbilidad y mortalidad asociadas a COVID-19.

La vacunación con BCG de voluntarios humanos sanos aumenta la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-6, cuando los monocitos de estos individuos se estimulan *ex vivo* con patógenos no relacionados. Curiosamente, estos efectos van acompañados de una reprogramación transcripcional, epigenética y metabólica de las células mieloides en los individuos vacunados con BCG. Los cambios epigenéticos se manifiestan como modificaciones químicas (metilación y acetilación) de las histonas, lo que resulta en una cromatina abierta con mejor accesibilidad, una transcripción más fácil de genes importantes para las respuestas antimicrobianas y una mejor función celular. Además, la reprogramación metabólica conduce a la acumulación o depleción selectiva de ciertos metabolitos que regulan este proceso, debido a su función como cofactores de varias clases de enzimas que median los cambios epigenéticos (**Figura 16**).

Cuando los macrófagos y otras células del sistema inmunitario innato responden a los patógenos, su ADN sufre modificaciones epigenéticas que facilitan la activación de los genes que dirigen a la célula a producir receptores de reconocimiento de patrones y proteínas que combaten enfermedades (112). Las alteraciones del ADN actúan como marcadores que ayudan a las células a recuperar rápidamente esas instrucciones genómicas y llevarlas a cabo, no solo para la infección a la que hicieron frente la primera vez, sino para cualquier otra infección. De este modo cuando el patógeno reaparece, o interviene otro diferente, las células del sistema inmunitario innato ya están preparadas para ofrecer una respuesta más rápida y más potente. La tasa de multiplicación en el

sistema inmunitario innato es muy baja, pero cuando estas células se dividen, transmiten estos cambios epigenéticos del ADN a su progenie. Así es como la memoria entrenada puede persistir durante un periodo de tiempo, aunque dependa de células tan efímeras.

Se podría, por tanto, utilizar la inmunidad entrenada como una herramienta importante contra los patógenos emergentes. La BCG (u otros estímulos que inducen la inmunidad entrenada) podría probarse rápidamente y usarse eventualmente al comienzo de una pandemia hasta que se pudiera desarrollar una vacuna específica y, por tanto, las vacunas basadas en inmunidad entrenada (TibV) serían un recurso profiláctico para aquellas infecciones frente a las que no haya vacunas disponibles. (113)

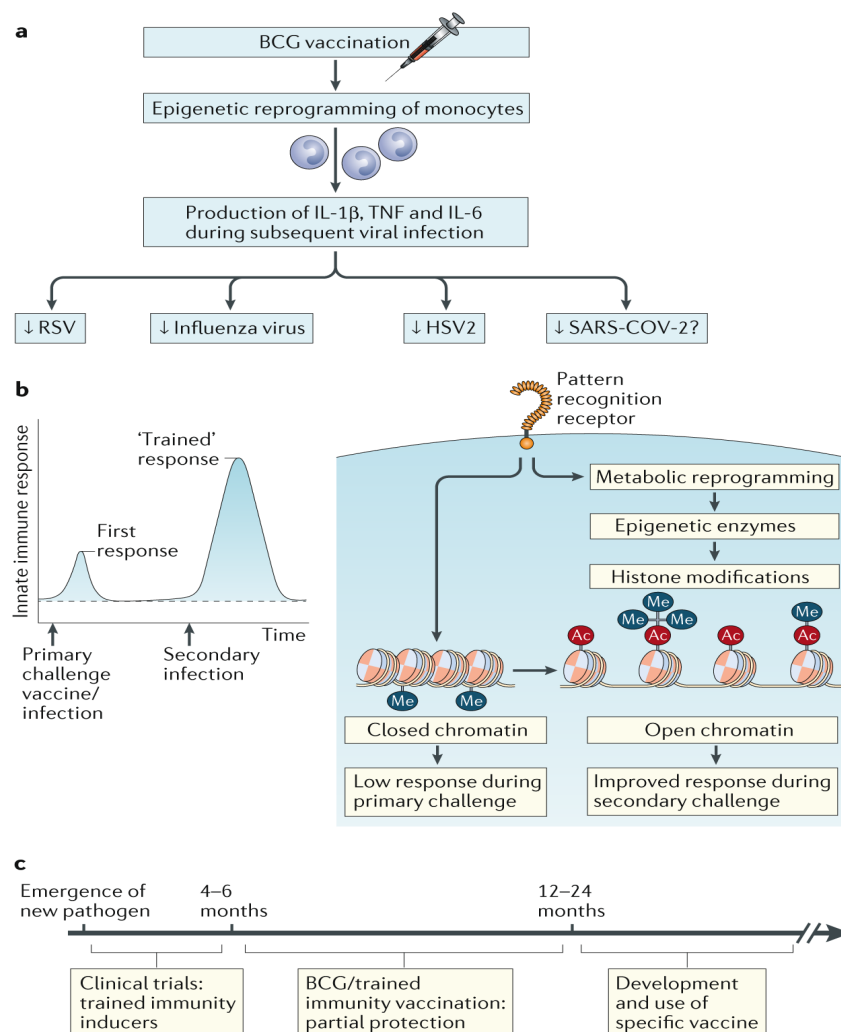


Figura 16. Inmunidad antiviral entrenada. O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? Nat Rev Immunol. 2020.

9.8 Inmunidad cruzada

Estudios recientes han observado la posibilidad de inmunidad cruzada, por parte de elementos del sistema inmunológico adaptativo, por la que personas, que nunca antes tuvieron contagio con el SARS-CoV-2, tendrían cierta protección frente a este virus. Este mecanismo se debería a que los individuos que han superado previamente infecciones por otros tipos de coronavirus (como aquellos que provocan los resfriados comunes) podrían haber generado células memoria capaces de reconocer, tiempo después, al SARS-CoV-2 debido a la existencia de similitudes estructurales con los coronavirus responsables del resfriado común. Al ser un mecanismo dependiente del sistema inmunológico adaptativo, el posible efecto protector de esta forma de memoria sería mucho más duradero que el de la T.I.

Se han hallado células T CD4⁺ capaces de reconocer fragmentos de SARS-CoV-2 (la proteína S) en personas no expuestas a este virus. Esto sugiere que las células T de individuos sanos reaccionan al SARS-CoV-2 debido a la exposición previa a coronavirus endémicos del resfriado común; una característica de las células T es que no sólo son activadas por un patógeno exacto, sino también por patógenos con suficiente similitud. Se produciría, por tanto, cierta inmunidad cruzada; esto significa que las células T CD4⁺ reactivas a la proteína S aisladas de participantes sanos que reaccionaron al SARS-CoV-2, también fueron activadas por varios coronavirus del resfriado común. (114)

Existe también la posibilidad de inmunidad cruzada inducida por la vacuna DTP (difteria, tétanos, tosferina) en niños frente al SARS-COV-2, ya que existen numerosos epítomos compartidos entre dicha vacuna y el SARS-CoV-2. (115)

Tanto la “inmunidad cruzada” como la “inmunidad entrenada” pueden ayudarnos a comprender por qué las manifestaciones clínicas de la COVID-19 son tan divergentes en los adultos o tan escasas en niños, debido a la proximidad de la administración de las vacunas del calendario vacunal, o en pediatras, expuestos cotidianamente a los coronavirus del resfriado común. Aun así, queda por estudiar los efectos precisos que tendría esta inmunidad cruzada y el tipo de protección que pueden otorgar otros coronavirus frente a la infección del SARS-CoV-2.

9.9 La ventaja genética

Las vacunas genéticas transportan las instrucciones genéticas para que las células del huésped fabriquen el antígeno deseado (116). En el caso de los coronavirus, el antígeno de interés es la proteína de pico de superficie (S) o *spike-protein*, que usa el virus para unirse y fusionarse con las células humanas. En estas nuevas vacunas basadas en genes o en vectores, no se suministra la proteína inmunizante sino el material genético que instruye sobre como fabricarla para inducir respuesta inmune (**Figura 17**).

Las vacunas basadas en vectores virales transportan la información genética en virus poco dañinos y en general no replicantes, a menudo adenovirus causantes del resfriado común.

En los diseños de vacunas de ADN o de ARN se proporciona el ácido nucleico desnudo o, más recientemente, encapsulado en una nanopartícula lipídica. (117)

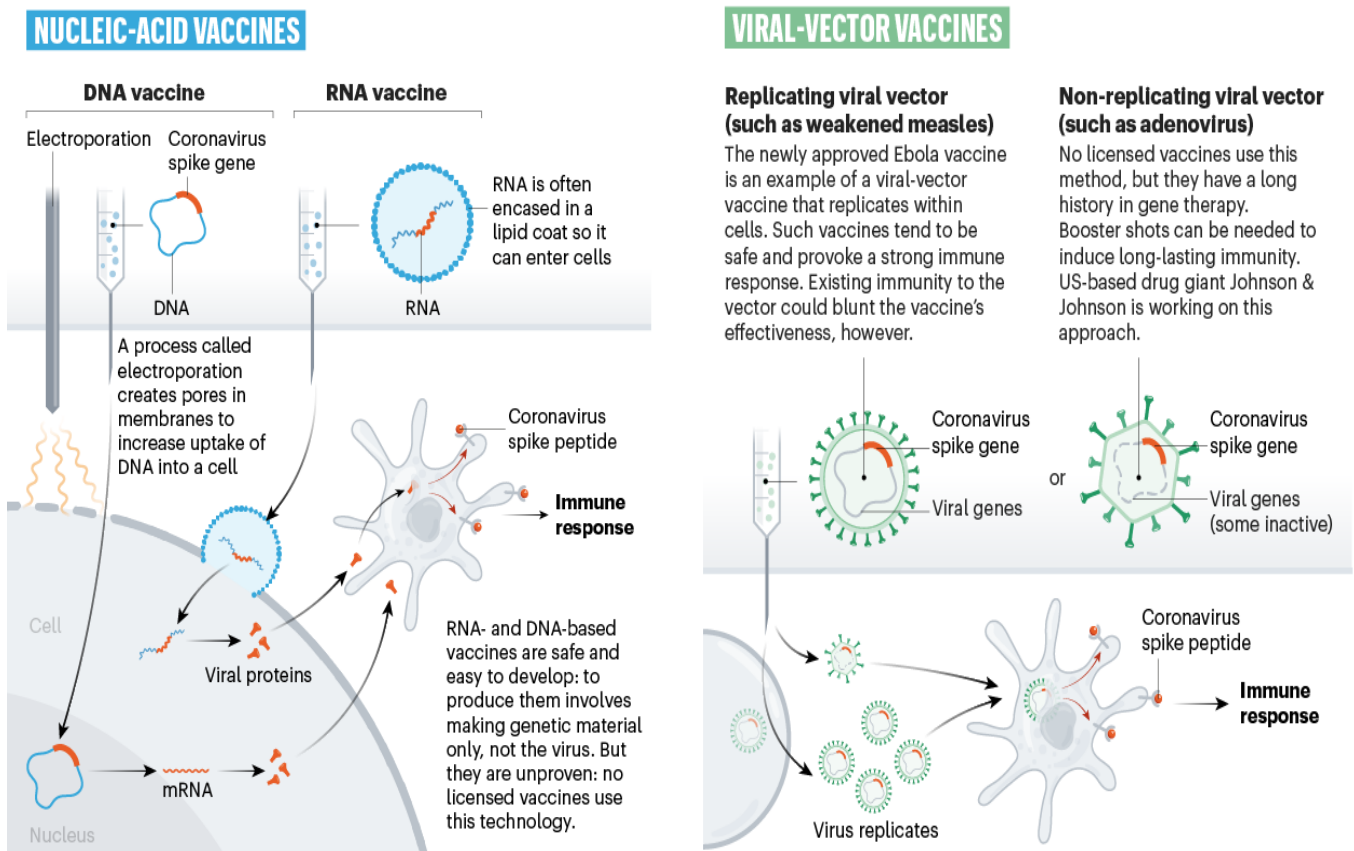


Figura 17. Vacunas basadas en ácidos nucleicos y en vectores virales. Callaway E. *The race for coronavirus vaccines: a graphical guide.* Nature. 2020.

En las investigaciones que comenzaron en 2002 con la aparición del SARS-CoV y posteriormente con el MERS-CoV, se puso de manifiesto el papel de la proteína S. En aquellos momentos se diseñaron las modificaciones genéticas a realizar en ese antígeno para que quedara estabilizado en su configuración de prefusión, con la cual se conseguiría una respuesta de anticuerpos robusta y segura. Los investigadores aprendieron como purificar el ARNm para eliminar los contaminantes y cómo protegerlo de una rápida degradación en el citoplasma mediante la encapsulación con moléculas lipídicas transportadoras. Esta cubierta lipídica también puede ayudar al preparado a penetrar en la célula y tener incluso un efecto adyuvante sobre la respuesta inmunitaria. A diferencia de las vacunas convencionales, estas vacunas genéticas no se cultivan en huevos o células y por tanto se pueden fabricar con mucha rapidez y a gran escala por tratarse, simplemente, de productos químicos catalizados en tubos de ensayo o en tanques. (118)

Las vacunas genéticas tienen una potencial ventaja inmunológica ya que, además de desencadenar la formación de anticuerpos neutralizantes y de células T CD4⁺ helper, reclutan células T CD8⁺ citotóxicas específicas. Las células corporales solo despliegan antígenos virales acoplados a moléculas MHC de tipo I en su superficie, si son esas mismas células las que han producido esos antígenos. Si se inyecta una proteína o un virus muerto se tratarían como un antígeno exógeno y no se presentarían por esa vía, lo que dificulta el estímulo de las células T CD8⁺.

Incluso entre las plataformas de vacunas genéticas, algunas tienen posibles ventajas adicionales. Al contrario de las vacunas de vectores, las de ADN y las de ARN encapsulados en partículas lipídicas evitan el potencial riesgo de la inmunidad preexistente contra el vector viral que utiliza adenovirus que infecta a humanos y que pudiera, al menos teóricamente, limitar su efectividad. Por ello, en otras vacunas se ha utilizado como vector viral no replicante un adenovirus que infecta a chimpancés, en lugar de humanos. (119)

Una ventaja de las vacunas de ARN sobre las de ADN radica en que, en estas últimas, el material genético debe entrar previamente en el núcleo de las células del huésped, donde se transcribe a ARN mensajero para pasar al citoplasma donde se acopla a los ribosomas para producir la proteína. Además, la información genética solo puede penetrar en el núcleo cuando se divide la célula, lo que resta eficiencia al proceso. Se está tratando de resolver este problema utilizando pulsos eléctricos para aumentar la captación del ADN en las células. Las vacunas de ARN obvian este paso y el 95% de las células que se enfrentan al ARN lo captan y elaboran proteínas, lo que constituye un proceso muy eficiente.

Actualmente, todos los ojos están puestos en la seguridad y efectividad de las vacunas genéticas. A pesar de ser una tecnología relativamente reciente, las vacunas de vectores virales no replicantes ya se han estudiado extensamente en el VIH y en otras enfermedades. La vacuna frente al virus Ébola que utiliza un esquema *prime boost* heterólogo de dos vectores no replicantes, fue autorizada por la European Medicines Agency en julio-2020 (120). Sin embargo, las vacunas de ARNm no han sido clínicamente probadas hasta ese punto, aunque sí se han estudiado anticuerpos terapéuticos y vacunas terapéuticas frente al cáncer basados en ARNm. Por otra parte, se han publicado hace menos de tres años los resultados de la fase I de una vacuna profiláctica de ARNm frente a la rabia (121). Desde entonces, se han estudiado a pequeña escala y en fases muy iniciales, y aún en curso, vacunas de ARNm frente a la gripe y al virus Zika (122). Tanto en los ensayos de rabia como de influenza, los candidatos produjeron anticuerpos neutralizantes prometedores, pero menores de lo esperado y se notificaron algunas reacciones adversas sistémicas o en el lugar de la inyección, aunque los acontecimientos graves fueron raros.

Las vacunas genéticas han obtenido altas tasas de eficacia frente a COVID-19. Las vacunas de ARNm presentan tasas de eficacia del 90-95% (123) (124) y las vacunas de vector viral no replicante tasas de eficacia del 67-76% (125) (126).

Las vacunas genéticas presentan, así mismo, una alta seguridad, con efectos adversos mayoritariamente leves-moderados hasta la actualidad. Se deberá evitar su administración, por precaución, en pacientes con historia previa de anafilaxia.

Respecto al riesgo de trombosis de la vacuna de AstraZeneca/Universidad de Oxford (vacuna de vector viral no replicante -adenovirus de chimpancé-) y de la vacuna de Janssen/Johnson & Johnson (vacuna de vector viral no replicante -adenovirus humano Ad26-), la EMA ha concluido que existe un posible vínculo entre dichas vacunas y los casos muy infrecuentes (aproximadamente un 0,0006% de vacunados) notificados de trombosis de senos venosos cerebrales, de venas esplácnicas, trombosis arteriales y, a veces, hemorragia, con trombocitopenia, pero el balance riesgo-beneficio sigue siendo positivo y recomienda mantener la vacunación con vigilancia activa. Con la evidencia actualmente disponible, no se han identificado factores de riesgo específicos (127) (128). En recientes trabajos publicados por Greinacher A et al, se describe que los casos notificados de trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacuna (VITT) imitan clínicamente a la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina (HIT) y parecen tener una etiología autoinmune mediada por anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (PF4) con activación de plaquetas y agregación plaquetaria y su tratamiento sería con inmunoglobulinas intravenosas (129). La respuesta trombótica de la vacuna se podría desencadenar por proteínas no virales que formarían complejos inmunitarios y que se originan durante el proceso de fabricación de la vacuna por una purificación insuficiente y también podría intervenir la presencia de una cantidad relativamente alta de EDTA en la vacuna de AstraZeneca que aumentaría la permeabilidad capilar. Por tanto, la respuesta inflamatoria producida por los componentes de la vacuna parece un cofactor importante y potencialmente remediable en este proceso, que podría disminuirse reduciendo impurezas para conseguir un producto altamente purificado y dejando de utilizar el EDTA (130).

Hay varios argumentos a favor de la seguridad de las vacunas de ARNm: no puede causar infección, no tiene capacidad de modificar nuestro genoma y el organismo rompe con rapidez, en cuestión de horas, el ARNm y su transportador lipídico lo que minimizaría cualquier preocupación sobre sus efectos a largo plazo. (131)

Esta rápida destrucción del ARNm y su transportador lipídico crea dudas acerca de la duración de la protección de las vacunas de ARNm, y más aún a la vista de algunos recientes reportes de reinfecciones, aunque estas han sido muy pocas. Algunos expertos piensan que el régimen de dos dosis podría ayudar a superar esta contingencia y que la inmunidad celular podría jugar un papel adicional importante. Realmente no sabremos cuánto va a durar la inmunidad hasta que no se esté vacunando a gran escala, pero una vacuna que sea segura y efectiva, aunque actúe durante un periodo limitado de tiempo, puede ser suficiente para detener la pandemia. Los datos que se tienen actualmente, limitados al tiempo de seguimiento existente, indican que en pacientes convalecientes de infección COVID-19 la inmunidad dura al menos 12 meses (132) y en los pacientes vacunados dura al menos 6 meses (133) y lo lógico es pensar que dure al menos un año, aunque esto habrá que confirmarlo con el seguimiento de pacientes a más largo plazo.

Las vacunas de ARNm no pueden modificar nuestro genoma dado que el ARN no penetra en el núcleo por lo que no tiene capacidad de integración en el ADN humano (el ADN se encuentra en el núcleo, separado del ARN que se encuentra en el citoplasma). Las especulaciones sobre la posibilidad de retrotranscripción del ARN de la vacuna en ADN para su incorporación genómica, mediante la actividad de retrotranscriptasas endógenas (134), carecen de evidencia científica y básicamente violaría todo lo que hoy sabemos sobre biología celular y en todo caso sería únicamente una posibilidad muy remota, a muy larguísimo plazo y en ningún caso infectante por tratarse de ARN sin capacidad de formar virus completos y simplemente conduciría a la inserción de un gen que puede ser capaz de producir la proteína N, la proteína S o el RBD y dado que esta es utilizada como antígeno, sería reconocida por el sistema inmune y destruida la célula inmediatamente (135).

Imaginemos que hipotéticamente el ARN fuera capaz de penetrar en el núcleo. Para poder integrarse en el genoma, el ARN tendría que convertirse en ADN lo cual solo es posible mediante una enzima denominada retrotranscriptasa. Esta enzima se encuentra principalmente en retrovirus, hepadnavirus, retrotransposones y telomerasas. Los retrotransposones son un tipo de secuencias genéticas móviles que se encuentran en el genoma de muchos organismos eucariotas y pueden copiarse a sí mismos e insertarse en otras partes del genoma. Lo que caracteriza a los retrotransposones y les diferencia de otros transposones es su estrategia de transposición por la que antes de integrarse en otro sitio del genoma, primero se convierten en ARN y después vuelven a transformarse en ADN mediante la anteriormente mencionada retrotranscriptasa. Teóricamente existiría la posibilidad de que el ARN de la vacuna se convirtiera en ADN usando las herramientas de las que disponen elementos genéticos como los retrotransposones o incluso retrovirus endógenos. Sin embargo, aunque teóricamente posible, es extremadamente improbable porque para que la retrotranscripción tenga lugar hace falta un iniciador y unas secuencias específicas que no se encuentran en el ARN de la vacuna. Por lo tanto, si el ARN de la vacuna se encontrase con nuestro genoma no podría llegar a integrarse.

En cuanto a las mutaciones actuales del virus, que son errores aleatorios en la replicación del virus, en principio no hay evidencias de que peligre la eficacia de las vacunas RNAm. El hecho de que estas nuevas variantes tengan algunas mutaciones que afectan únicamente a algunas regiones de la proteína S y no a su totalidad, implica que los anticuerpos inducidos por la vacuna deberían seguir siendo efectivos ya que reconocen y se enfrentan a diferentes dominios o puntos diana de la proteína S del virus y, por tanto, como sostiene Emer Cooke, directora de la Agencia Europea del Medicamento, es poco probable que la vacuna deje de ser efectiva. No obstante, si fuera necesario por pérdida de efectividad, se podrían modificar dichas vacunas para aumentar su eficacia, ya que la nueva tecnología vacunal basada en RNAm permitiría rediseñar una nueva vacuna rápidamente, en aproximadamente 6 semanas.

El posible resultado exitoso de las vacunas ARNm para COVID-19, abriría la puerta a importantes avances en el desarrollo de futuras vacunas contra patógenos, ya conocidos o emergentes. El abanico de posibilidades comprendería:

- Vacunas termoestables que no precisen congelación. (136)

- Vacunas de segunda generación que protejan con una sola inyección.
- Vacunas universales contra el coronavirus u otros agentes patógenos, utilizando plataformas genéticas, capaces de frenar rápidamente futuras pandemias.
- Vacunas antigripales de ARNm “a demanda” que contemplen las mutaciones del virus de una temporada a otra. (137)
- Vacunas de ARNm que permitan inmunizar simultáneamente frente a varios antígenos y patógenos (138). Tendrían una amplia utilidad para una gran variedad de enfermedades, ya que reducirían el número y la frecuencia de las vacunas y aliviarían la carga de los trabajadores sanitarios. En un estudio con ratones se ha combinado ya el ARNm de 20 antígenos de diferentes enfermedades en la misma vacuna.

9. 10 Estrategia y prioridades de vacunación

Dado que el suministro inicial de vacunas es limitado, en España se ha establecido una estrategia de vacunación con priorización de diferentes grupos. (139)

Los grupos de población a vacunar, priorizados en la estrategia de vacunación, son los siguientes:

- Grupo 1. Residentes y personal sanitario y sociosanitario que trabaja en centros de mayores y de atención a grandes dependientes.
- Grupo 2. Personal de primera línea en el ámbito sanitario y sociosanitario.
- Grupo 3. Otro personal sanitario y sociosanitario y trabajadores de instituciones penitenciarias.
- Grupo 4. Grandes dependientes no institucionalizados y sus cuidadores profesionales.
- Grupo 5. Personas vulnerables por su edad, no residentes de centros de mayores.
 - o Grupo 5 A: Personas de 80 y más años de edad
 - o Grupo 5 B: Personas entre 70 y 79 años de edad
 - o Grupo 5 C: Personas entre 66 y 69 años de edad
- Grupo 6: Colectivos con una función esencial para la sociedad (Fuerzas y Cuerpos de Seguridad, Emergencias, Fuerzas Armadas, Docentes y personal de educación).
- Grupo 7. Personas con condiciones de muy alto riesgo. Las personas con condiciones de muy alto riesgo a partir de 16-18 años se vacunarán de forma paralela a las personas del grupo 5B (personas entre 70 y 79 años de edad), si no les corresponde antes por grupo de edad. Se han considerado condiciones de muy alto riesgo: trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido y en lista de espera para trasplante de órgano sólido, tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal), enfermedad oncohematológica, cáncer de órgano sólido, inmunodeficiencias primarias, infección con VIH y con < 200 cel/ml y síndrome de Down con 40 o más años de edad.
- Grupo 8. Personas entre 60 y 65 años de edad.

- Grupo 9. Personas entre 50 y 59 años de edad.

Por cuestiones organizativas y de factibilidad podrá solaparse la vacunación de los colectivos incluidos en los grupos 3A, 4, 5A y 5B, así como los grupos 6 (a partir de 60 años) y 8. Pertenecen al grupo 3A el personal de ámbito hospitalario y de atención primaria no considerado de primera línea, el personal de odontología e higiene dental y otro personal sanitario que atiende de forma habitual a pacientes sin mascarilla y durante un tiempo superior a 15 minutos.

La vacunación de la población penitenciaria se iniciará en el momento que se considere más adecuado, pero coincidiendo, siempre que sea posible, con el grupo 8 y atendiendo a las características de la población de cada centro penitenciario.

No se recomienda la realización de pruebas serológicas o virológicas antes o después de la vacunación.

Si por motivos de desabastecimiento o similares, se retrasa la administración de la segunda dosis más allá del intervalo recomendado entre dosis, no se invalida la dosis puesta, que seguirá protegiendo parcialmente. En estos casos, la segunda dosis se administrará cuanto antes, tras el día recomendado de la segunda dosis.

La pauta completa de vacunación se realizará, preferiblemente, con la misma vacuna.

La vacunación frente a COVID-19 no es obligatoria.

En la **Figura 18** se recogen las etapas de la estrategia de vacunación de COVID-19 en España.

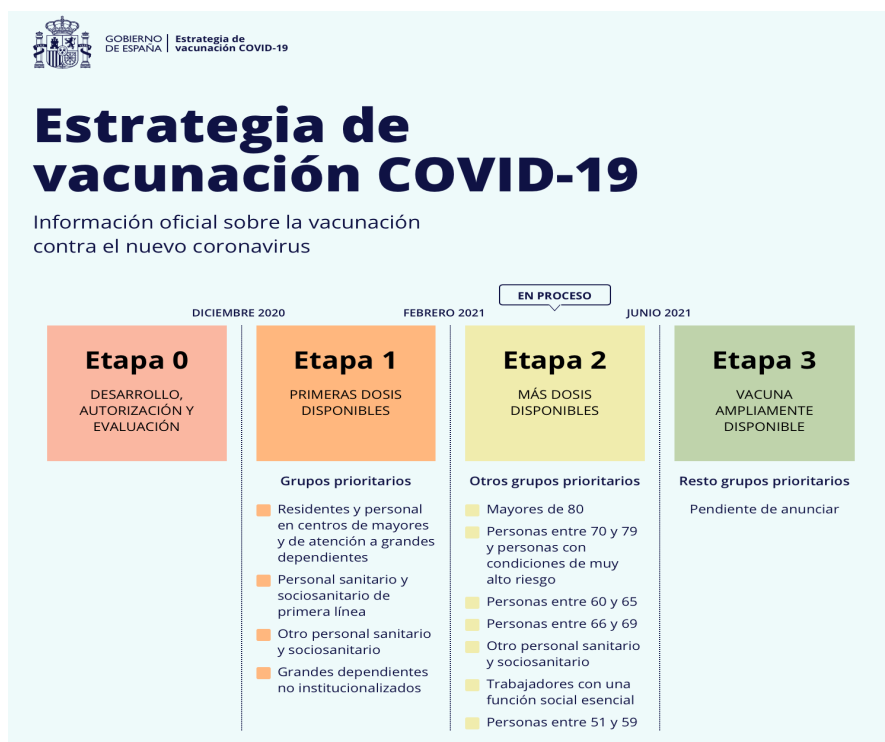


Figura 18. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 6 (20 de abril de 2021). Gobierno de España.

En cuanto a la vacunación de personas con infección previa por SARS-CoV-2, la evidencia científica indica que el número de casos con reinfección documentada es muy bajo en los 6 meses posteriores al diagnóstico de infección (140) (141) y que las personas con antecedente de infección asintomática o sintomática obtienen una respuesta inmune muy satisfactoria con una sola dosis de vacuna, que no mejora con la administración de una segunda dosis (142) (143). Por lo tanto, hay suficiente evidencia para en la estrategia de vacunación de las personas de 65 o menos años de edad con antecedente de infección previa, administrar una única dosis una vez transcurridos 6 meses de la infección y mantener la pauta habitual de dos dosis para las personas mayores de 65 años, sin esperar 6 meses tras la infección en este grupo. Se debe posponer la vacunación de las personas con síntomas sospechosos de COVID-19 o con COVID-19 confirmada recientemente por laboratorio hasta que haya finalizado el período de aislamiento. De igual manera, se debe posponer la vacunación de las personas en cuarentena (por ser contactos de un caso confirmado) hasta que finalice la misma.

La vacunación previene la infección y reduce la gravedad de la enfermedad (144), disminuye la carga viral en las personas vacunadas que se infectan con respecto a las personas no vacunadas infectadas, lo que sugiere menor infecciosidad (145) y parece disminuir la transmisión (146), pero no elimina la transmisión totalmente. Es por ello, que todo paciente vacunado debe seguir manteniendo las medidas de prevención: mascarilla, lavado de manos, distancia de seguridad interpersonal, etc. (147). El número de contagios, y no el número de vacunados, debe ser la guía para la toma de decisiones de salud pública por parte de las autoridades sanitarias.

La inmunidad de grupo o inmunidad de rebaño solo se alcanzará cuando se vacune una parte muy importante de la población, a la que se sumarán las personas que son inmunes porque han desarrollado anticuerpos tras un contagio previo. Para conseguir una inmunidad de grupo se ha estimado inicialmente que se debería alcanzar una inmunización del 70% de la población, aunque puede ser superior la cifra necesaria de inmunizados. Esta es la manera más efectiva de proteger a personas inmunodeprimidas y a personas que debido a diversas razones, como puede ser la edad, su sistema inmunológico no es capaz de proteger frente al virus a pesar de haber sido vacunadas y también de proporcionar protección indirecta a los individuos no vacunados que no son inmunes. (148)

10. CONCLUSIONES

La aparición y rápida propagación del SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, ha originado una crisis sanitaria, económica y social sin precedentes, declarada pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020.

Tras la fase inicial de escaso conocimiento de la nueva patología, los conocimientos previos sobre SARS-CoV y MERS-CoV y la notable producción científica generada, tanto en investigación básica como clínica, han conseguido una mejor comprensión de los mecanismos inmunopatológicos en la COVID-19, lo que ha permitido la posibilidad de desarrollar tratamientos y vacunas para intentar controlar y disminuir los efectos de la enfermedad. Aunque, por las características propias de la COVID-19 y sus mecanismos inmunopatológicos diferentes a otras infecciones por coronavirus, requiere seguir avanzando en su conocimiento.

La vacunación es la herramienta práctica más eficaz para detener la expansión y erradicar la COVID-19. Existen diferentes diseños de vacunas y en diferentes fases de desarrollo, con altas tasas de eficacia y efectos adversos mayoritariamente leves-moderados. En el momento actual, las vacunas siguen siendo eficaces frente a las mutaciones conocidas del virus, pero si por pérdida de efectividad fuera necesario modificar dichas vacunas, la tecnología vacunal disponible permitiría rediseñarlas en aproximadamente 6 semanas. Se desconoce actualmente la duración de la inmunidad generada por la vacuna, por la limitación del tiempo de seguimiento.

La vacunación previene la infección, reduce la gravedad de la enfermedad y parece disminuir la transmisión, pero no elimina la transmisión totalmente. Es por ello, que todo paciente vacunado debe seguir manteniendo las medidas de prevención. Para lograr la inmunidad de grupo se ha estimado que se debería alcanzar una inmunización del 70% de la población, aunque puede ser superior la cifra necesaria de inmunizados.

Con los conocimientos actuales, no hay evidencia científica para recomendar ningún medicamento específico para prevenir o tratar la infección por SARS-CoV-2, excepto la utilización de corticoides en las indicaciones descritas. Actualmente, nos encontramos pendientes de resultados de los numerosos ensayos clínicos en curso.

La celeridad regulatoria es absolutamente necesaria en este momento, pero siempre debe conjugarse con la ética, el rigor científico y la seguridad de los pacientes. En este contexto, es muy importante la existencia de unos sistemas de farmacovigilancia rápidos y eficaces.

La investigación sobre COVID-19 es actualmente una prioridad mundial y los esfuerzos y avances en las investigaciones deben llevarse a cabo en red, compartiendo todos los resultados e información relevante.

La situación actual pone de relieve el carácter provisional de la información y la posibilidad de generar cambios a medida que se disponga de más resultados.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [Consultado Diciembre 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/es/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
2. OMS. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. [Consultado Diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
3. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Map [Internet]. [Consultado 1 Abril 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
4. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579(7798):265-269.
5. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *Int J Biol Sci*. 2020; 16(10):1678-1685.
6. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). *Encyclopedia of Virology*. 2021; 428–40.
7. Liu J, Xie W, Wang Y, Xiong Y, Chen S et al. A comparative overview of COVID-19, MERS and SARS: Review article. *Int J Surg*. 2020; 81:1-8.
8. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224):565-574.
9. WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [Consultado Diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>.
10. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 382(16):1564-1567.
11. Imperial College London. Report 3: Transmissibility of 2019-nCoV [Internet]. [Consultado Febrero 2021]. Disponible en: <https://spiral.imperial.ac.uk:8443/handle/10044/1/77148>.
12. Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. [Consultado Abril 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>.
13. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 80(6):656-665.

14. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020; 181(2):281-292.
15. Bestle D, Heindl MR, Limburg H, Van Lam van T, Pilgram O et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci Alliance*. 2020; 3(9):e202000786.
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2):271-280.
17. Gomes CP, Fernandes DE, Casimiro F, da Mata GF, Passos MT et al. Cathepsin L in COVID-19: From Pharmacological Evidences to Genetics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10:e589505.
18. Zipeto D, Palmeira JDF, Argañaraz GA, Argañaraz ER. ACE2/ADAM17/TMPRSS2 Interplay May Be the Main Risk Factor for COVID-19. *Front Immunol*. 2020; 11:e576745.
19. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(5):405-407.
20. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: Implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31(5):454-470.
21. Pastrian-Soto G. Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and Immune. *Int. J. Odontostomat*. 2020; 14(3):331-337.
22. Sama IE, Ravera A, Santema BT, van Goor H, Ter Maaten JM et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J*. 2020; 41(19):1810-1817.
23. Bezemer GFG, Garssen J. TLR9 and COVID-19: A Multidisciplinary Theory of a Multifaceted Therapeutic Target. *Front Pharmacol*. 2021; 11:e601685.
24. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020; 52(6):910-941.
25. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med*. 2021; 27(1):28-33.
26. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020; 92(4):424-432.
27. Pfaender S, Mar KB, Michailidis E, Kratzel A, Boys IN et al. LY6E impairs coronavirus fusion and confers immune control of viral disease. *Nat Microbiol*. 2020; 5(11):1330-1339.
28. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med*. 2020; 217(6):e20200678.
29. Espinosa-Rosales FJ. Inmunopatología de la infección por virus SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Mex*. 2020; 41(1):42-50.
30. Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid MA, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *J Infect Public Health*. 2020; 13(11):1619-1629.

31. Stephens DS, McElrath MJ. COVID-19 and the Path to Immunity. *JAMA*. 2020; 324(13):1279-1281.
32. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021; 184(4):861-880.
33. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323(20):2052-2059.
34. Pawelec G. Aging as an inflammatory disease and possible reversal strategies. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145(5):1355-1356.
35. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7:22.
36. Deng Q, Rasool RU, Russell RM, Natesan R, Asangani IA. Targeting androgen regulation of TMPRSS2 and ACE2 as a therapeutic strategy to combat COVID-19. *iScience*. 2021; 24(3):102254.
37. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(7):934-943.
38. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(6):355-362.
39. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020; 221(11):1762-1769.
40. Páramo JA. Inflammatory Response in Relation to COVID-19 and Other Prothrombotic Phenotypes. *Reumatol Clin*. 2020; 258(20):e30143.
41. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010; 140(6):821-32.
42. Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*. 2015; 526(7575):660-5.
43. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4):844-847.
44. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054-1062.
45. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18(2):134-147.
46. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5(11):e138999.
47. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and Neutrophils: The Relationship between Hyperinflammation and Neutrophil Extracellular Traps. *Mediators Inflamm*. 2020; 2020:e8829674.
48. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(1):34-45.

49. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, de Lima M et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med*. 2020; 217(12):e20201129.
50. Cicco S, Cicco G, Racanelli V, Vacca A. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Two Potential Targets for COVID-19 Treatment. *Mediators Inflamm*. 2020; 2020:e7527953.
51. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol*. 2020; 94(5):e02015-19.
52. Fan Wu, Renhong Yan, Mei Liu, Zezhong Liu, Yingdan Wang et al. Antibody-dependent enhancement (ADE) of SARS-CoV-2 infection in recovered COVID-19 patients: studies based on cellular and structural biology analysis. *medRxiv* [Preprint]. 2020. 10.08.20209114.
53. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; 584(7821):353-363.
54. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 2020; 5(10):1185-1191.
55. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; 323(18):1824-1836.
56. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021; 384(6):497-511.
57. University of Oxford. RECOVERY. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy [Internet]. [Consultado Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net>.
58. FDA. Emergency Use Authorization (EUA). Remdesivir [Internet]. [Consultado Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137564/download>.
59. EMA. Authorization Veklury (remdesivir) [Internet]. [Consultado Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>.
60. Gil C, Ginex T, Maestro I, Nozal V, Barrado-Gil L et al. COVID-19: Drug Targets and Potential Treatments. *J Med Chem*. 2020; 63(21):12359-12386.
61. De Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(12):e6771.
62. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020; 383(19):1813-1826.
63. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020; 396(10259):1345-52.
64. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*. 2020; 177:e104762.

65. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(21):2030-2040.
66. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RY, Lu HT et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol*. 2004; 31(1):69-75.
67. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(2):196-206.
68. Jomah S, Asdaq SMB, Al-Yamani MJ. Clinical efficacy of antivirals against novel coronavirus (COVID-19): A review. *J Infect Public Health*. 2020; 13(9):1187-1195.
69. White KM, Rosales R, Yildiz S, Kehrer T, Miorin L et al. Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science*. 2021; 371(6532):926-931.
70. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, Yao W, Kovarova M et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*. 2021; 591(7850):451-457.
71. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8):693-704.
72. Rochwerg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Lamontagne F, Askie L et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020; 370:e3379.
73. EMA. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation [Internet]. [Consultado Febrero 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation_en.pdf.
74. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. [Consultado Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
75. Schlesinger N, Firestein BL, Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an Old Drug, New Use. *Curr Pharmacol Rep*. 2020; 18:1-9 .
76. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier P, Gaudet D, Shah B et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2021. 01.26.21250494.
77. Chiu L, Chow R, Chiu N, Lo CH, Aggarwal R et al. Colchicine use in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Preprint]. 2021. 02.02.21250960.
78. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet*. 2020; 395(10224):e35-e36.
79. Rosas I, Bräu N, Waters M, Go R, Hunter B et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* [Preprint]. 2020. 08.27.20183442.

80. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384(1):20-30.
81. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling C et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv [Preprint]*. 2021. 02.11.21249258.
82. FDA. Baricitinib/Remdesivir. Emergency Use Authorization (EUA) [Internet]. [Consultado Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/143822/download>.
83. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(9):795-807.
84. FDA. Bamlanivimad. Emergency Use Authorization (EUA). [Internet]. [Consultado Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/143602/download>.
85. FDA. Bamlanivimad/Etesivimad. Emergency Use Authorization (EUA) [Internet]. [Consultado Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/145801/download>.
86. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(3):229-237.
87. NIH. A Study of Immune System Proteins in Participants With Mild to Moderate COVID-19 Illness (BLAZE-4). *ClinicalTrials.gov*. NCT04634409.
88. FDA. Casirivimab/Imdevimad. Emergency Use Authorization (EUA). [Internet]. [Consultado Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/143891/download>.
89. NIH. Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of Ambulatory Adult and Pediatric Patients With COVID-19. *ClinicalTrials.gov*. NCT04425629.
90. FDA. COVID-19 convalescent plasma. Emergency Use Authorization (EUA) [Internet]. [Consultado Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/141477/download>.
91. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(9):1888-1897 .
92. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5):1023-1026.
93. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(23):2950-2973.
94. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). Health emergencies [Internet]. [Consultado Marzo 2021]. Disponible en:

<https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>.

95. López Hoyos, Marcos. Webinar del Colegio Oficial de Médicos de Cantabria. Vacunas frente al SARS-Cov2: Diseños, capacidad inmunogénica y protectora. Estado actual [Internet]. [Consultado Diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.cantabriadirecta.es/webinar-del-colegio-de-medicos-de-cantabria-sobre-la-vacuna-covid-19/>.
96. Flanagan KL, Best E, Crawford NW, Giles M, Koirala A et al. Progress and Pitfalls in the Quest for Effective SARS-CoV-2 (COVID-19) Vaccines. *Front Immunol.* 2020; 11:e579250.
97. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020; 581(7807):215–220.
98. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(10):615–632.
99. Wang L, Shi W, Joyce MG, Modjarrad K, Zhang Y, et al. Evaluation of candidate vaccine approaches for MERS-CoV. *Nat Commun.* 2015; 6:e7712.
100. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020; 586(7830):516–527.
101. Moreno-Fierros L, García-Silva I, Rosales-Mendoza S. Development of SARS-CoV-2 vaccines: should we focus on mucosal immunity? *Expert Opin Biol Ther.* 2020; 20(8):831–836.
102. Mudgal R, Nehul S, Tomar S. Prospects for mucosal vaccine: shutting the door on SARS-CoV-2. *Hum Vaccin Immunother.* 2020; 16(12):2921–2931.
103. Li M, Wang Y, Sun Y, Cui H, Zhu SJ, Qiu HJ. Mucosal vaccines: Strategies and challenges. *Immunol Lett.* 2020; 217:116–125.
104. Hassan AO, Kafai NM, Dmitriev IP, Fox JM, Smith BK et al. A Single-Dose Intranasal ChAd Vaccine Protects Upper and Lower Respiratory Tracts against SARS-CoV-2. *Cell.* 2020; 183(1):169–184.
105. United States National Library of Medicine. ClinicalTrials.Gov. Evaluating the Safety, Tolerability and Immunogenicity of bacTRL-Spike Vaccine for Prevention of COVID-19. [Internet]. [Consultado Diciembre 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334980>.
106. Tan X, Sande JL, Pufnock JS, Blattman JN, Greenberg PD. Retinoic acid as a vaccine adjuvant enhances CD8+ T cell response and mucosal protection from viral challenge. *J Virol.* 2011; 85(16):8316–27.
107. Christensen D, Foged C, Rosenkrands I, Lundberg CV, Andersen P, Agger EM, Nielsen HM. CAF01 liposomes as a mucosal vaccine adjuvant: In vitro and in vivo investigations. *Int J Pharm.* 2010; 390(1):19–24.
108. Kim E, Erdos G, Huang S, Kenniston TW, Balmert SC et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. *EBioMedicine.* 2020; 55:e102743.
109. Pulendran B, Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development. *Cell.* 2006; 124(4):849–63.

110. Gupta T, Gupta SK. Potential adjuvants for the development of a SARS-CoV-2 vaccine based on experimental results from similar coronaviruses. *Int Immunopharmacol*. 2020; 86:e106717.
111. Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011; 9(5):355-61.
112. Mantovani A, Netea MG. Trained Innate Immunity, Epigenetics, and Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(11):1078-1080.
113. O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(6):335-337.
114. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020; 587(7833):270-274.
115. Reche PA. Potential Cross-Reactive Immunity to SARS-CoV-2 From Common Human Pathogens and Vaccines. *Front Immunol*. 2020; 11:e586984.
116. Navarro-Alonso JA. Las vacunas de ARN mensajero pueden constituir la piedra angular de la nueva vacunología. [Internet]. [Consultado Diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/las-vacunas-de-arn-mensajero-pueden-constituir-la-piedra-angular-de-la-nueva-vacunologia-i/>.
117. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020; 580(7805):576-577.
118. Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr Opin Immunol*. 2020; 65:14-20.
119. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020; 396(10249):467-478.
120. Winslow RL, Milligan ID, Voysey M, Luhn K, Shukarev G, Douoguih M, Snape MD. Immune Responses to Novel Adenovirus Type 26 and Modified Vaccinia Virus Ankara-Vectored Ebola Vaccines at 1 Year. *JAMA*. 2017; 317(10):1075-1077.
121. Alberer M, Gnad-Vogt U, Hong HS, Mehr KT, Backert L et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. *Lancet*. 2017; 390(10101):1511-1520.
122. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018; 17(4):261-279.
123. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020; 383(27):2603-2615.
124. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384(5):403-416.
125. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021; 397(10269):99-111.

126. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 21.
127. EMA. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets [Internet]. [Consultado Abril 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>.
128. EMA. COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets [Internet]. [Consultado Abril 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>.
129. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. April 9, 2021.
130. Greinacher A, Selleng K, Wesche J, Handtke S, Palankar R et al. Towards Understanding ChAdOx1 nCov-19 Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). *Research Square* [Preprint]. April 20, 2021.
131. Abbasi J. COVID-19 and mRNA Vaccines-First Large Test for a New Approach. *JAMA*. 2020; 324(12):1125-1127.
132. Li C, Yu D, Wu X, Liang H, Zhou Z et al. Twelve-month specific IgG response to SARS-CoV-2 receptor-binding domain among COVID-19 convalescent plasma donors in Wuhan. *bioRxiv* [Preprint]. 2021. 04.05.437224.
133. Pfizer and BioNTech. Pfizer and BioNTech Confirm High Efficacy and No Serious Safety Concerns Through Up to Six Months Following Second Dose in Updated Topline Analysis of Landmark COVID-19 Vaccine Study [Internet]. [Consultado Abril 2021]. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>.
134. Zhang L, Richards A, Khalil A, Wogram E, Ma H, Young RA, Jaenisch R. SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome. *bioRxiv preprint* [Internet]. [Consultado Diciembre 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33330870/>.
135. Cohen, J. The coronavirus may sometimes slip its genetic material into human chromosomes—but what does that mean? *Science*. [Internet]. [Consultado Diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/12/coronavirus-may-sometimes-slip-its-genetic-material-human-chromosomes-what-does-mean>.
136. Zhang NN, Li XF, Deng YQ, Zhao H, Huang YJ et al. A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. *Cell*. 2020; 182(5):1271-1283.
137. Pardi N, Parkhouse K, Kirkpatrick E, McMahon M, Zost SJ et al. Nucleoside-modified mRNA immunization elicits influenza virus hemagglutinin stalk-specific antibodies. *Nat Commun*. 2018; 9(1):3361.
138. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol Ther*. 2019; 27(4):757-772.

139. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 6 [Internet]. [Consultado Abril 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion6_EstrategiaVacunacion.pdf.
140. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021; 371(6529):eabf4063.
141. Hall V, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk E et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. *medRxiv* [Preprint]. 2021. 01.13.21249642.
142. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Mar 10.
143. Camara C, Lozano-Ojalvo D, Lopez-Granados E, Paz-Artal E, Pion M et al. Differential effects of the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose on T cell immunity in naïve and COVID-19 recovered individuals. *bioRxiv* [Preprint]. 2021. 03.22.436441.
144. Pawlowski C, Lenehan P, Puranik A, Agarwal V, Venkatakrishnan A et al. FDA-authorized COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. *medRxiv* [Preprint]. 2021. 02.15.21251623.
145. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, Golan Z et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med*. 2021 Mar 29.
146. Tande AJ, Pollock BD, Shah ND, Farrugia G, Virk A et al. Impact of the COVID-19 Vaccine on Asymptomatic Infection Among Patients Undergoing Pre-Procedural COVID-19 Molecular Screening. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 10; ciab229.
147. Moore S, Hill EM, Tildesley MJ, Dyson L, Keeling MJ. Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2021 Mar 18.
148. Johns Hopkins. What is Herd Immunity and How Can We Achieve It With COVID-19? [Internet]. [Consultado Diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.jhsph.edu/covid-19/articles/achieving-herd-immunity-with-covid19.html>.